UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 N° 16

Contribution à l'Etude

DU

Principe Thyréotrope Hypophysaire

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Février 1950

PAR

Roger DAUTY

EXTERNE DES HOPITAUX
PHARMACIEN
STAGIAIRE DE RECHERCHE
A L'INSTITUT NATIONAL D'HYGIÈNE

Membres du Jury

MM. RISER ..... *Président*
TAPIE ..... } *Assesseurs*
CAUJOLLE ... }
ANDRIEU ..... }
GAYRAL ..... *Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES

—

1950

Roger DAUTY

Contribution à l'Étude du Principe Thyréotrope Hypophysaire

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1950, in-8° (73 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 16)

Roger DAUTY

Contribution à l'Étude du Principe Thyréotrope Hypophysaire

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1950, in-8° (73 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 16)

Roger DAUTY

Contribution à l'Étude du Principe Thyréotrope Hypophysaire

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1950, in-8° (73 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 16)

Roger DAUTY

Contribution à l'Étude du Principe Thyréotrope Hypophysaire

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1950, in-8° (73 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 16)

Contribution à l'Etude

du

Principe Thyréotrope Hypophysaire

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 N° 16

Contribution à l'Etude

DU

Principe Thyréotrope Hypophysaire

Travail de la Clinique neurologique
de la Faculté de Médecine de Toulouse
et du Fonds de recherche
de l'Institut National d'Hygiène

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Février 1950

PAR

Roger DAUTY

EXTERNE DES HOPITAUX
PHARMACIEN
STAGIAIRE DE RECHERCHE
A L'INSTITUT NATIONAL D'HYGIÈNE

Membres du Jury

MM. RISER ..... *Président*
TAPIE .....
CAUJOLLE ... *Assesseurs*
ANDRIEU .....
GAYRAL..... *Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES

1950

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM. LEFEBVRE.
ASSESSEUR	BRUSTIER.
Doyens honoraires	GORSE — CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL	MM. MERIEL	MM. GARIPUY.
LAFFORGUE	CLERMONT	RIBAUT.
		SERR.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM. RISER.
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES.
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE.
Anatomie	LAZORTHES, VALLOIS.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL, R.
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne et Clinique des Maladies de la Tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.).
Anatomie pathologique	FABRE (Jacques).
Clinique O. R. L. et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ (P.)
Médecine légale et du Travail	PLANQUES.
Histologie et Embryologie	BROUSSY.
Médecine Sociale	BOUNHOURE
Thérapeutique	GADRAT
Pathologie Chirurgicale	GRIMOUD

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Anatomie	M. COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Physiologie	MM. BAISSET.
Anatomie	POULHÈS.
Histologie	BIMES.
Sciences naturelles	BOUISSET.
Bactériologie	Mme ENJALBERT.
Chimie Biologique	MM. POLONOVSKI.
Physique médicale	AUVERGNAT.

AGRÉGÉS

Médecine	MM. DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.) BAUDOT.
Ophtalmologie	DEODATI.
Physique médicale	MARQUÈS.
Obstétrique	PONTONNIER.
Pharmacie	COUTURIER.
Chirurgie	RIEUNAU. DIEULAFE. DAMBRIN (P.).
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.
Botanique	Mme DULUCQ-MATHOU.
Odonto-Stomatologie	CADENAT.
Neuro-Psychiâtrie	GAYRAL ch. de f.
Oto.Rhino-Laryngologie	CLAUX.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GUILHEM I
Chimie biologique	VALDIGUIÉ (P.).
Chimie pathologique	VALDIGUIÉ (P.).
Chimie minérale	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique	BOUISSET.
Microbiologie	BOUISSET.
Tuberculose	MOREL.
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.)
Parasitologie	LASSERRE.
Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	MM. BLANC.
Hydrologie et géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie	BAISSET.
Bactérioologie et Hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX.
Mycologie	MORQUER.
Secrétaire de la Faculté	ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR RISER

Professeur de Clinique Neurologique
Membre titulaire de la Société Française de Neurologie
Officier de la Légion d'honneur
Médaillé militaire

A qui nous tenons à exprimer ici notre profonde reconnaissance pour la confiance qu'il a bien voulu nous témoigner et l'assurance de notre respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le Professeur Jean TAPIE

Professeur de Clinique Médicale

Officier de la Légion d'honneur

Avec notre profonde gratitude pour l'intérêt bienveillant qu'il nous a porté au cours de nos études.

Monsieur le Professeur CAUJOLLE

Professeur de Pharmacie

Qui sut dès le début de nos études nous aiguiller vers le travail de recherche et dont l'intérêt à notre égard ne s'est jamais départi depuis lors. Notre vive reconnaissance.

Monsieur le Professeur ANDRIEU

Professeur de Bactériologie,

Hygiène et Médecine Sociale

Avec nos sincères remerciements et le témoignage de notre vive gratitude.

Monsieur le Docteur GAYRAL

Chargé de Cours à la Faculté

Médecin-Chef du Cadre National

des Hôpitaux Psychiatriques

Dont l'aide amicale pour ce travail mené en commun nous a été si précieuse. Nos très sincères remerciements.

A NOS MAITRES DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Monsieur le Professeur SOULA

Officier de la Légion d'honneur

Monsieur le Professeur BUGNARD

Directeur de l'Institut National d'Hygiène
Chevalier de la Légion d'honneur

Ce travail n'a pu être fait que grâce à l'aide qu'ils nous ont accordée constamment pendant ces années.

Nous leur témoignons notre profonde gratitude pour l'intérêt qu'ils ont bien voulu nous accorder et pour l'honneur qu'ils nous ont fait en nous associant au groupe des Chercheurs de l'Institut National d'Hygiène.

Monsieur le Professeur VINCENT

Professeur de Matière Médicale

Nous avons eu le privilège de travailler dans son laboratoire. Nous tenons à l'assurer ici de toute notre reconnaissance.

Madame DULUC-MATHOU

Professeur Agrégé

Qui nous a si souvent aidé de ses conseils et dont la bienveillance nous a suivi tout au long de nos études. Nos remerciements et nos respectueux hommages.

A LA MEMOIRE

DU DOCTEUR LOUIS CHATELLIER

Vénéréologiste honoraire des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

En souvenir de son noble exemple, de sa si bienveillante sollicitude à notre égard.

Avant-Propos

Avant de commencer cet exposé, nous tenons à remercier tous ceux qui nous ont aidé ou ont facilité notre travail. Tout spécialement :

M. le Professeur Sorel, Professeur de Clinique Médicale Infantile ; M. le Professeur Virenque, Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie, Chirurgien des Hôpitaux ; M. le Professeur Lazorthes, qui ont bien voulu nous permettre d'appliquer nos méthodes de dosage à des malades de leurs services.

M. le Professeur Nanta, Professeur de Clinique de Dermatologie et de Syphiligraphie ; M. le Professeur Gadrat, Professeur de Thérapeutique, Médecin des Hôpitaux, à qui nous devons d'avoir pu nous procurer maintes fois des cobayes provenant d'un élevage contrôlé (Centre Régional de Vénéréologie).

Mgr Bruno de Solages, Recteur de l'Institut Catholique ; M. l'Abbé Rivenc, Professeur de Chimie à l'Institut Catholique, qui nous ont si aimablement offert l'hospitalité dans leurs laboratoires.

Nous insisterons plus loin sur la nécessité d'une équipe spécialement entraînée aux techniques que nous avons utilisées. Nous tenons à remercier ici M. le Docteur Gayral qui a vérifié et lu chacune des coupes pour la recherche de l'index mitotique et M^lle^ Alice Salles, laborantine de la Clinique Neurologique, qui nous a si souvent aidé dans les distillations comme dans la technique histologique.

Introduction

Le rôle endocrine de l'hypophyse a été mis en évidence pour la première fois, par Pierre Marie qui, dès ses premières observations sur l'Acromégalie en 1886, sut établir le rapport direct de cette affection avec une tumeur hypophysaire.

Depuis lors, les chercheurs ont décrit de nombreuses substances, élaborées au niveau de cette glande et qui jouent un rôle essentiel dans la régulation des autres glandes à secrétion interne. Si, pendant quelques années, ce rôle a pu être discuté, voir attribué exclusivement aux formations nerveuses voisines, les progrès de l'expérimentation ont permis de faire la part de ce qui relevait d'un mécanisme purement hormonal ou purement nerveux, mais surtout d'interactions fort complexes et encore en bien des points mal élucidées.

Depuis une vingtaine d'années, de très nombreuses recherches ont permis d'individualiser dans l'extrait alcalin de lobe antérieur d'hypophyse une fraction qui s'est révélée pourvue de propriétés stimulantes électives au niveau de la thyroïde. Tandis qu'Aron désigne le principe actif en cause, sous le nom de « Thyréostimuline », Wesner et Crew proposent la dénomination d'« Hormone thyréotrope ».

Cette découverte amena certains auteurs à rechercher l'incidence que pouvait avoir, dans la pathogénie des grands syndromes thyroïdiens et hypophysaires, un trouble dans l'élaboration, l'accumulation ou l'élimination de cette substance hormonale.

Dès 1932, Max Aron proposa un test biologique permettant de déceler la présence de la thyréostimuline dans le

sang et les urines de sujets normaux ou atteints d'affections diverses. Sa méthode a rendu de grands services en permettant de pénétrer plus avant le mécanisme des intéractions hypophyso-thyroïdiennes. Malheureusement, du point de vue de la pratique, ce dosage est très délicat, nécessite un long entraînement et l'auteur, lui-même, recommande de ne l'utiliser « qu'avec beaucoup de circonspection et d'objectivité ». De nouvelles techniques ont été, depuis lors, proposées, mais ne donnent trop souvent que des résultats inconstants. Il convient, cependant, de citer à part celle des auteurs belges Bastenie et Zylberszac. Ces derniers ont essayé d'améliorer et de rendre plus pratique le test d'Aron. Ils ont obtenu des résultats très intéressants dans l'application de leur méthode à l'étude des grands syndromes thyroïdiens. Par contre, à notre connaissance, peu de travaux ont été consacrés à la recherche de l'hormone thyréotrope, au cours des principales affections hypophysaires.

M. le Professeur Riser nous a demandé de tenter une mise au point pratique de ce dosage et de voir dans quelle mesure on pouvait se baser sur ces résultats dans l'étude clinique des syndromes hypophysaires, où la faiblesse des signes cliniques (au moins au début), la difficulté de leur interprétation laisseraient une place importante à un test fidèle et précis.

Pour mener à bonne fin la tâche qui nous était fixée, nous avons dû, au préalable, entreprendre une étude expérimentale dans la mesure où elle se révélait nécessaire pour poser les jalons de l'emploi clinique de ces tests et de mettre au point les techniques utilisées.

Nous basant sur les importants travaux des auteurs belges nous avons étalonné notre méthode sur des sujets normaux ou porteurs d'affections thyroïdiennes. Nos résultats concordent, dans l'ensemble, avec ceux de ces auteurs.

Il a été possible, alors, d'aborder l'étude de l'emploi en clinique de ces tests au cours des grandes affections hypophysaires.

Le Principe Thyréotrope

Historique

Vassale et Sachi (1893), Crowe, Cushing et Homans (1910), Livon et Peyron (1911) avaient constaté l'atrophie de la thyroïde chez le chien hypophysectomisé. B. Aschner (1912) a pu montrer que chez les chiens normaux, après ablation de l'hypophyse, la glande thyroïde présentait un épithélium aplati et très riche en colloïde, alors que chez les animaux infectés, au contraire, la thyroïde augmentait de volume et restait pauvre en colloïde. D'autre part, le taux des combustions est abaissé, tandis que le panicule adipeux se développe considérablement. En 1914, Gudernatsh venait de découvrir que la métamorphose des têtards de grenouille est entièrement sous la dépendance du fonctionnement de la thyroïde. Partant de ce fait, Adler montre que la thyroïdectomie supprime la métamorphose, alors que l'administration de poudre de thyroïde l'accélère fortement. En 1916, Allen et Smith confirment ces résultats. Houssay (1916), Kostier et Geesing (1928), Houssay, Biasotti et Mazzocco (1931) retrouvent cette atrophie chez le chien hypophysectomisé, Smith, chez le rat (1927-1930), Magdalena, chez le crapaud (1930), etc...

Smith (1930) réussit à régénérer la thyroïde du rat hypophysectomisé par greffe de tissu de lobe antérieur. Houssay (1932) réussit la même expérience chez le chien.

Dès 1908, Rénon et Delille, après injection prolongée d'extraits pituitaires chez le lapin constatèrent des modifications histologiques au niveau de la thyroïde (diminution

de la colloïde, augmentation en hauteur de l'épithélium). Cette hypertrophie thyroïdienne, sous l'action d'extraits hypophysaires ou d'implantation d'hypophyse fut retrouvée chez les Batraciens par Allen (1920), Swingle (1922), Smith et Smith (1922), et depuis lors par de nombreux chercheurs. En 1929, L. Loeb et ses élèves étudient l'action de l'extrait de lobe antérieur sur la thyroïde de cobaye. Ils constatent dans ce cas une hypertrophie de la glande et un aspect histologique superposable à celui que l'on rencontre dans la maladie de Basedow.

Dans le même temps, Max Aron fut amené à étudier ces modifications en partant de données embryologiques. Il remarque que pour que la thyroïde présente des signes d'activité, il faut que le lobe antérieur de l'hypophyse présente lui aussi des signes cytologiques de fonctionnement normal (apparition de cellules éosinophiles). Partant de ce fait, il injecte au cobaye des extraits de lobe antérieur d'hypophyse de taureau. Il voit alors apparaître au niveau de la thyroïde tous les signes histologiques d'activité fonctionnelle : hypertrophie des cellules épithéliales, résorption et vacuolisation de la colloïde. Ces recherches fondamentales ont été, depuis lors, confirmées par de nombreux auteurs : Loeb et Bassett (1930), Schockaert (1930-1931), Heyl (1933), Schneider et Widmann (1933) qui, fait important sur lequel nous aurons à revenir, notent en outre une forte augmentation de poids et de volume de la glande.

D'autres modifications biochimiques superposables à celles que l'on rencontre dans l'hyperthyréose classique : augmentation du métabolisme basal, diminution de la teneur en iode de la glande et parallèlement augmentation notable de l'iode sanguin, augmentation de la résistance à l'acétonitrile et diminution de la cholestérinémie, amaigrissement, cachexie.

Deux points importants à retenir, car ils montrent bien la spécificité du principe en cause :

1° L'administration d'extraits de lobe antérieur provo-

que l'exophtalmie chez le cobaye (Loeb et Basset, 1929) ; chez le canard (Schockaert, 1931) ; chez le tétard (Loeb, Friedmann, 1931) et seul cet effet de l'extrait hypophysaire se retrouve chez l'animal éthyroïdé (Marine et Rosen, 1933), et même de façon plus intense que chez l'animal normal ; Friedgood (1934), Paulson (1937), Laroche et Barré (1942).

2° Inversement, l'ingestion de thyroxine ou de thyroïdine donne bien les signes de l'hyperthyréose clinique, mais non l'exophtalmie (à moins de surajouter une excitation orthosympathique). On pourrait objecter que cet effet de stimulation au niveau de la thyroïde peut n'être due qu'à l'introduction dans l'organisme de protéïnes étrangères, mais Aron (1930) a bien montré qu'il s'agit d'une action élective et que cette stimulation ne peut être reproduite par des extraits d'organes autres que ceux d'hypophyse, même si on les administre à des doses 10.000 fois plus élevées. Aron et Klein (1929), Jaussen et Loeser (1931), Junkmann et Schoeller (1932) ont pu montrer que cette action était indépendante de l'effet gonadotropique.

Anselmino et Hoffmann enfin (1933) purent isoler ce principe et lui reconnaître des propriétés physico-chimiques qui permettent de le distinguer des autres hormones du lobe antérieur.

Origines et propriétés chimiques

La thyréostimuline a pu être obtenue à l'état assez purifiée par de nombreux auteurs parmi lesquels (Anderson et Collip, Fevold et collaborateurs, Junkmann et Schoeller, Loeser, Jensen et Tolksdorf, Bosner et White, Fraenkel, Conrat et collaborateurs). On l'obtient à partir de l'extrait alcalin de lobe antérieur frais main-

tenu à pH = 7, Collip rappelle les principes de base de cette séparation :

Toutes les hormones du lobe antérieur de l'hypophyse semblent bien être de nature polypeptidique : « les principes actifs sont solubles dans l'alcali dilué et peuvent précipiter des solutions aqueuses par saturation au sulfate d'ammoniaque. L'hormone thyréotrope ne peut être précipité isoélectriquement mais peut être entraînée dans d'autres précipités isoélectriques ». Très voisine de l'hormone gonadotrope, il faut pour l'obtenir s'adresser à des hypophyses d'animaux relativement peu riches en principe gonadotrope (mouton). Elle est très sensible à l'action de la chaleur (une minute d'ébullition suffit à la détruire) et des ferments digestifs. Insoluble dans les liquides organiques, elle est lentement soluble en milieu aqueux. Elle n'est pas ultra-filtrable.

La teneur de l'hypophyse en principe thyréotrope varie suivant les espèces. Rowlands et Parkes ont montré que le taux en diminuait dans la série rat, lapin, chat, cobaye et la série chien, porc, vache, mouton, cheval. On admet de plus en plus qu'elle est produite au niveau des cellules éosinophiles.

Diverses unités ont été proposées pour l'étalonnage de cette hormone.

100 unités Aron = la quantité d'extrait qui, après 36 heures produit chez le cobaye de 200 grammes, une augmentation pondérale de la thyroïde de 50 à 100 % et fait apparaître des signes d'hyperactivité excrétrice généralisée à tout le parenchyme allant au centre de la glande, jusqu'à l'excrétion totale de la colloïde avec un épaississement de l'épithélium vésiculaire atteignant son maximum.

L'unité Junkmann et Schoeller, qui paraît valoir 2 à 3 unités Aron, est la quantité d'extrait, qui injectée pendant trois jours successifs à deux cobayes, de 100 à 130 grammes, provoque, le quatrième jour, chez un des deux animaux au moins, un début de prolifération épithéliale avec fonte colloïde typique.

L'unité Heyl et Laqueur (très voisine de celle de Junkmann et Schoeller) est la moitié de la dose qui, injectée deux jours de suite dans le péritoine de jeunes cobayes (de 150 à 200 grammes) fait apparaître et même dépasser, chez les deux-tiers des animaux traités, un certain degré défini de développement et l'épithélium thyroïdien et ceci en 48 heures, après la première injection.

L'unité Rowland et Parkes est la quantité d'hormone qui, en cinq jours, double le poids de la thyroïde d'un cobaye de 200 grammes. Elle vaut 7 à 13 unités Junkmann et Schoeller (Loeser).

Un fait curieux a été noté par de nombreux chercheurs et particulièrement étudié par Anderson et Collip : l'injection quotidienne, pendant un temps prolongé, d'hormone thyréotrope à des animaux fait apparaître assez vite un état de résistance à cette hormone. Collip a pu montrer que le transfert de sang d'un animal résistant à un animal frais conférait à ce dernier des propriétés antihormonales. Il a retrouvé le même phénomène avec d'autres hormones du lobe antérieur alors que les sécrétions d'autres glandes endocrines ne donnent pas ce phénomène.

Collip, Eitel et Loeser attribuent cette action à une antihormone insoluble dans les graisses. Harrington et Rowlands pensent qu'elle est liée à la fraction pseudoglobulique du sang. D'autres auteurs, Gordon, Katzman, Wade et Doisy n'y voient qu'un anticorps élaboré par le système réticulo-endothélial. Il semble que cette réaction ne s'observe plus si l'on utilise des extraits suffisamment purifiés.

Propriétés physiologiques

On a vu, plus haut, que l'action stimulante élective de cette hormone sur la thyroïde, était indépendante de l'action d'autres hormones du lobe antérieur (gonadotrope) et que, de plus, ce principe thyréotrope se révélait, à dose suf-

fisante, capable de donner une hyperthyréose expérimentale superposable à la maladie de Basedow.

L'injection quotidienne au lapin de 100 à 200 unités Heyl et Laqueur entraîne rapidement une hypertrophie parenchymateuse de la thyroïde. La glande peut doubler de volume. On a pu déceler les premières modifications histologiques deux heures après l'injection. L'augmentation de la thyroxinémie est également précoce.

Les modifications histologiques de la thyroïde, précoces et importantes, sont une des bases principales du dosage biologique de la thyréostimuline. Au bout de 24 à 48 heures, on constate une liquéfaction avec vacuolisation de la colloïde thyroïdienne. Les vésicules deviennent irrégulières. de taille variable. Les cellules s'hyperplasient, l'épithélium cubique plat fait place à un épithélium cylindrique haut à appareil de Golgi hypertrophié. On note l'apparition de nombreuses mitoses. La glande est hyperémiée (Loeb et Basset, Silberberg, Aron, Janssen et Loeser, Junkmann et Schoeller, Houssay, Andersen et Collip, Friedgood, Laqueur, Schokaert, Okkels, Bastenié).

Les premiers travaux sur la thyréostimuline avaient donc fait ressortir l'action indubitable et élective de ce corps sur la thyroïde ; mais, très vite, des constatations expérimentales firent supposer que l'influence de ce principe « thyréostimulant » débordait la thyroïde, qu'il était plus qu'une « hormone thyréotrope ».

Schockaert, en 1931, avait remarqué que l'injection de doses massives d'extrait ante-hypophysaire à des canards, pendant trois à quatre semaines, entraînait l'apparition d'une nette exophtalmie. Par la suite, ce fait fut retrouvé chez la plupart des animaux soumis à ces injections. En 1934, Marine et Rosen montrent que ce signe apparaît avec beaucoup plus de netteté chez l'animal thyroïdectomisé. Inversement, nous avons vu que l'injection de thyroxine, seule, n'entraînerait jamais l'apparition d'une telle exophtalmie.

J. Mahaux, rappelant ses propres expériences et celles

de divers auteurs sur des animaux soumis à des injections prolongées de thyréostimuline, a pu conclure que le « Principe Thyréotrope » serait également une « hormone de rétention aqueuse interstitielle » agissant sur l'équilibre des protéïnes tissulaires et plasmatiques.

Loeser, dès 1937, a signalé une surcharge graisseuse et des nécroses diffuses du foie et des reins, survenant chez des cobayes qui avaient reçu, par doses progressivement croissantes, 800 Unités Junkmann et Schoeller de principe hypophysaire.

Dobyns (1945-1946) a démontré que ces modifications se développaient indépendamment de la présence de la thyroïde. Chez des cobayes thyroïdectomisés et recevant 25 à 50 Unités J. et S. par jour, il trouve au bout de quelques heures, les animaux inactifs, leur pelage hérissé, et présentant de la faiblesse musculaire. La lipémie a pu être doublée en 24 heures.

A l'autopsie, il constate l'existence de dépôts graisseux qui, bientôt, subissent une déplétion marquée de leur contenu lipidique et prennent un aspect gélatineux translucide. Il note également une surcharge graisseuse du foie et des reins ainsi que des modifications myasthéniques de la musculature striée en général, modifications développées au maximum au niveau des muscles striés de l'orbite.

Rappelons, qu'inversement, des injections de thyroxine entraînent, chez l'animal, une atrophie de l'épithélium hépatique avec réduction et même parfois disparition du glycogène et des graisses (Roar Strom, 1942 — Guyé et Ruthauser, 1947).

Mahaux a pu conclure de ces expériences, que certains signes cliniques de la maladie de Basedow ne seraient pas dûs à un trouble thyroïdien, mais qu'il convient de les rattacher à « un syndrome d'hyperpituitarisme électif limité au principe thyréostimulant réalisant un tableau symptomatique superposable à celui de la pathologie expérimentale ».

ACTION DU PRINCIPE THYREOTROPE DANS L'ORGANISME

Le principe thyréotrope aurait donc, en plus d'une action directe indubitable sur le parenchyme thyroïdien, une action tissulaire périphérique, générale, métabolique, indépendante de celle qui appartient en propre à la thyroxine. Nous pourrons voir, plus loin, que dans quelques cas pathologiques ou expérimentaux, l'équilibre du couple « thyroxine-thyréostimuline » se trouve rompu par suite d'une chute de l'activité thyroïdienne. C'est alors que les pouvoirs propres à la thyréostimuline apparaissent avec netteté et permettent, à partir des symptômes présentés par l'animal en expérience, d'expliquer certains signes classiques d'affections hypophysaires ou thyroïdiennes dont la pathogénie restait jusque-là difficile à fixer. (Œdèmes et stéatoses dans certaines insuffisances hypophysaires, crises aiguës après thyroïdectomie pour maladie de Basedow).

Le fait que ce principe thyréotrope soit élaboré au niveau de l'hypophyse, permettait de penser qu'il pourrait avoir également une action sur le tissu nerveux. Les rapports de la glande pituitaire avec les centres nerveux sus-jacents ont suscité des travaux considérables, et il semble bien que sa situation anatomique, sa structure histologique, la disposition spéciale de son système vasculaire soient faites pour permettre aux hormones sécrétées par son lobe antérieur et probablement à toutes les hormones en circulation, d'arriver au contact même des centres nerveux du diencéphale. (Hypophysopexie de Roussy et Mosinger).

« L'hypophyse apparaît comme une éponge parenchymateuse, gorgée de sang et de sécrétions, qu'un appareil mécanique extérieur (selle turcique indéformable et sinus caverneux latéraux ébranlés par les battements carotidiens) vient ébranler rythmiquement » (Popa),

La présence du principe thyréotrope a été décelée dans le liquide céphalo-rachidien par Aron (1931) et Pighini (1932), Ulf Borell en 1945, déclare l'avoir retrouvé en quantité notable au niveau du tuber-cinereum et des plexus choroïdes. Cet auteur a émis l'hypothèse que ce principe migre de l'hypophyse vers le tuber par la tige pituitaire et qu'il atteint les plexus choroïdes par l'intermédiaire du troisième ventricule ; mais, si l'existence de cette migration des produits hypophysaires et notamment du principe thyréotrope semble de plus en plus admise, on n'est pas d'accord, ni à vrai dire bien fixé sur la forme chimique sous laquelle ils effectuent cette migration et agissent sur les fonctions diencéphaliques. On pense généralement que l'hypophyse se comporte comme un filtre absorbant électif pour les produits hormonaux en circulation. Actuellement, des théories explicatives du mécanisme thyro-régulateur s'appuient sur les résultats des expériences concernant le « couple » thyroxine-principe thyréotrope. Pour Mahaux, notamment, la thyroxine est fixée au niveau du lobe antérieur, de l'hypophyse en se combinant avec la substance thyréotrope qui y est sécrétée. La formation de ce « complexe » a pour effet de saturer, de « bloquer » le « substrat thyroxinaffine ». Les sécrétions hypophysaires migrent vers l'hypothalamus à travers la tige tubérienne ; une non-saturation des éléments thyroxinaffines par carence de thyroxine entraîne une libération de thyréostimuline. Cette dernière entraîne la stimulation fonctionnelle d'un centre du plancher du troisième ventricule, centre thyréo-sécréteur relié par voie nerveuse au corps thyroïde. Il en résulte une libération de thyroxine dans la circulation générale. Une partie de celle-ci, captée par l'hypophyse, va se combiner à la substance thyroxinaffine et « bloquer » son pouvoir excito-thyroïdien. Le circuit : « vésicule thyroïdienne - thyroxine circulante - hypophyse - centre thyréosécréteur - voie nerveuse - colloïde » possède un système d'autorégulation réalisé par le « messager » hypophyso-tubérien, la substance thyréotrope, sensible au taux de thyroxinémie. Si on ajoute que ce taux de thyroxinémie est lui-même fonc-

tion de la consommation de l'hormone thyroïdienne par les tissus, c'est en définitive les tissus qui règlent, par l'intermédiaire neuro-hypophysaire leur propre besoin en thyroxine.

Bien entendu, il s'agit là d'une théorie explicative séduisante mais qui, avant tout est une hypothèse de travail. Il est périlleux d'aller plus loin dans ce domaine à l'heure actuelle, où de tous côtés, chez les partisans comme chez les adversaires, une expérimentation féconde est en cours.

Mécanisme d'action du Principe Thyréotrope :

La rapidité d'action du principe thyréotrope est particulièrement frappante. Au niveau de la thyroïde du jeune cobaye impubère, les premières modifications ont pu être décelées deux heures après l'injection (Aron). Les phénomènes métaboliques propres à la thyréostimuline, commencent à apparaître au bout de quelques heures chez l'animal éthyroïdé et ceci est d'autant plus important que la thyroxine, au contraire, ne développe son action « in vivo » qu'après un temps de latence relativement considérable : « chez l'homme, après injection intra-veineuse d'une dose de thyroxine pure, quarante-huit heures peuvent s'écouler avant qu'aucun effet ne soit appréciable » (Harrington). Plumer et Boothby prouvent que le maximum d'action après injection d'une dose massive unique de thyroxine se situe généralement au huitième jour environ et que la présence de l'hormone est encore décelable après quinze jours.

Notons, en passant, que les promoteurs de l'action métabolique propre du principe thyréotrope voient dans cette différence de rapidité d'action un élément en faveur de leurs hypothèses.

On peut se demander également, quelle forme revêt l'activité du principe thyréotrope dans l'organisme. L'action immédiate, directe, paraît possible (expériences « in vitro » sur du tissu thyroïdien), mais il semble bien que l'action médiate soit habituelle en physiologie normale.

Thyroxine et Principe Thyréotrope :

L'action hormonale directe du principe thyréotrope sur la thyroïde paraît possible. On sait que la thyroxine est accumulée sous une forme provisoirement inactive dans la colloïde. L'organisme, au fur et à mesure de ses besoins, puise dans cette réserve, qui joue ainsi un rôle de régulateur. A ce moment-là, une certaine quantité d'hormone peut passer directement dans le sang en reprenant une forme active. On pense que ce passage nécessite une hydrolyse de la molécule peu diffusible de thyréoglobuline par action d'un système enzymatique. Des expériences récentes (DE ROBERTIS, 1941), démontrant l'élévation du pouvoir protéolytique de la colloïde à la suite d'injection de thyréostimuline, enzymatique. DE ROBERTIS (1941) a pu démontrer que l'injection de thyréostimuline entraînait l'élévation du pouvoir protéolytique de la colloïde. On peut penser que cette hormone agit en ce point du cycle de la thyroxine.

La thyroxine semble avoir sur le principe thyréotrope une action neutralisante, un effet de « blocage ».

Ce principe, avant tout thyréostimulant, ne pourra développer ses propriétés métaboliques générales qu'à la faveur d'une chute de l'imprégnation thyroïdienne. Inversement, nous avons vu plus haut que, pour certains auteurs, le principe thyréotrope remplit son rôle essentiel de « stimulant thyroïdien » en permettant à la thyroxine d'agir sur les centres nerveux ou plus exactement en apportant à ces centres un « reflet de l'imprégnation thyroïdienne de l'organisme ». On va même plus loin. Il est classique de voir dans l'action si importante de la thyroxine sur les tissus, le résultat d'un mécanisme catalytique périphérique tissulaire et même cellulaire. Il était logique pour les partisans d'une migration des sécrétions hypophysaires vers les centres nerveux d'admettre également une action de la thyroxine sur des centres spécialisés par voie sanguine (hémocrinie) mais surtout par voie hypophysaire combinée à un substrat hypophysaire.

Notons, à leur actif, que les méthodes si sensibles de dosage d'iode à l'aide des « atomes marqués » ont permis à

Joliot, Courrier, Horeau et Sue (1944) de déceler une richesse particulière de l'hypophyse en iode organique.

Conclusion

On retiendra que suivant une loi très générale en biologie, nous nous trouvons en présence d'un « couple » antagoniste : « Thyroxine-Principe Thyréotrope ». Une judicieuse proportion de ses deux constituants est nécessaire au fonctionnement normal de l'organisme. Le déficit de l'un d'entre eux, entraîne, par une « libération » excessive de l'autre, une série de troubles et ce déséquilibre retentit fortement en tous points du système endocrinien. Collip a pu écrire : « une hormone en excès dans le sang entraîne un véritable bouleversement sécrétoire du lobe antérieur de l'hypophyse ».

On conçoit, qu'en présence de l'extraordinaire complexité des mécanismes humoraux et humoraux-nerveux, de leurs interactions réciproques, un traitement endocrinien soit une chose fort délicate à mener. L'administration aveugle et massive d'un produit de synthèse risque trop souvent d'aller à l'encontre du but poursuivi. Comme dans un dense réseau de connexions téléphoniques perturbées, il faut localiser la lésion primitive souvent cachée dans le « bouleversement sécrétoire qui a suivi » (Collip).

C'est là que des tests, permettant de rechercher une hormone donnée, de suivre sa libération et son élimination, prennent toute leur valeur et peuvent apporter au clinicien une aide fort précieuse.

LES TECHNIQUES DE DOSAGE

Les travaux d'Aron (1929-1932) ont mis en évidence la grande sensibilité avec laquelle la thyroïde du jeune cobaye impubère réagit à l'injection d'hormone thyréotrope, ce qui entraîne des modifications de la morphologie des éléments glandulaires. Aussi, les premiers expérimentateurs qui ten-

tèrent de mettre ce principe en évidence dans l'urine ou le sérum sanguin, prirent-ils pour base de leurs tests, de telles modifications histologiques. Il convient de faire une place spéciale à la méthode de l'index colchicinique qui marque un net progrès sur celles qui l'ont précédées.

L'augmentation de poids de la thyroïde des animaux ayant subi l'injection de doses importantes de thyro-stimuline, avait frappé beaucoup d'auteurs et Aron, dès ses premiers mémoires insiste sur ce point. On pouvait se demander si les quantités d'hormone contenues dans les urines des patients étaient capables d'entraîner une augmentation de poids appréciable et partant, de permettre la mise au point d'une méthode différente de dosage.

Aron, Van Caulaert et Stahl (1932) proposent la technique suivante : « Trois jours de suite, sur un jeune cobaye (moins de 220 gr.) on pratique une injection journalière de 5 cc. d'urine fraîchement émise (ou conservée sur thymol à la glacière) ou de 5 cc. de sérum sanguin. On pratique l'autopsie le quatrième jour. On prélève les thyroïdes (2 lobes réunis au niveau de leur pôle inférieur par une très mince bandelette transversale). On les pèse après les avoir débarrassées de leur gangue conjonctive. »

Elles sont ensuite fixées et colorées suivant les méthodes classiques en ayant soin de faire passer les coupes suivant l'axe longitudinal. La coloration la plus appropriée est l'hémalun-érythrosine. Ces auteurs montrent que l'urine humaine normale provoque une discrète réaction d'hyperactivité de la glande qui « parfois s'avère déjà par une légère augmentation de poids » (30-35 mg. au lieu de 20 à 25 mg.). Morphologiquement : au centre de chaque lobe, les vésicules montrent un épithélium épaissi et la colloïde se vacuolise finement à sa périphérie.

A la suite d'Aron et de ses collaborateurs, de nombreux expérimentateurs utilisèrent cette méthode ou essayèrent de l'améliorer. La principale difficulté résidant dans la lecture des coupes de thyroïde, infiniment plus délicates à interpréter que celles de cobayes ayant reçu de fortes doses de thy-

réo-stimuline, on essaye d'obtenir à partir de l'urine des malades des produits plus concentrés en principe actif. Les recherches furent menées suivant des directions différentes.

Hertz et Oastler (1936) concentrent les urines et les injectent à des rats préalablement hypophysectomisés. Starr et ses collaborateurs (1938) remplacent la lecture subjective des images histologiques en établissant un graphique qui résulte d'une mensuration d'un certain nombre de cellules acineuses (Méthode micro-histométrique). Dans des travaux plus récents, Emerson et Cutting (1938), Starr et ses collaborateurs (1938), Maxwell Jones (1939) ont utilisé des précipités alcooliques ou des extraits acétoniques d'urines pour renforcer le pouvoir de stimulation. Et, cependant, comme le note Bastenié : « ce sont ces dernières recherches montrant fréquemment des réactions positives chez les thyroïdectomisés et négatives chez les myxoedémateux qui offrent les résultats les plus difficiles à comprendre ». Ces auteurs affirment pourtant que leurs méthodes d'extraction permettent de retrouver de l'extrait hypophysaire thyréotrope ajouté expérimentalement à l'urine. Mais « il n'est pas prouvé qu'elles soient à même d'extraire complètement le principe émis naturellement de l'urine » (Bastenié).

Dustin et ses élèves (1935) avaient décrit les propriétés de certains corps, parmi lesquels le cacodylate et la colchicine, qui se montrent capables d'induire brusquement en mitose toutes les cellules en imminence de caryocinèse, soit que ces cellules se trouvent naturellement en cet état (cellules lympho et thymoblastiques, cellules des culs-de-sac des glandes de Lieberkühm, cellules de la corticosurrénale, des follicules ovariens, etc...), soient qu'elles aient été mises dans cet état par une stimulation (processus de cicatrisation, de cancérisation). L'usage de ce procédé colchicinique pour l'étude des stimulations hormonales a été suggéré par Dustin lui-même (1936-37) et mis en pratique par Allen, Smith, Cartner (1937), Leblond et Allen (1937), pour déceler l'action de la folliculine sur le tractus génital de la souris et de la prolactine sur le jabot de pigeon.

Bastenié et Zylberszac (1937) démontrèrent que ce test colchicinique, réalisait une méthode générale pour la mise en évidence de stimulations hormonales et permettait de déceler et — jusqu'à un certain point — de juger quantitativement l'action des hormones thyréotropes, gonadotropes, de la folliculine et de la testostérone.

De leur côté, Fleishmann et Kann (1938) aboutissaient à des conclusions analogues. Bastenié et Zylberszac montrent que l'injection de colchicine seule, ne modifie pas la structure histologique de la glande, mais peut faire apparaître quelques mitoses (3 pour 100 vésicules ou amas compacts). Ils définissent, dans ce cas, l'index mitotique calculé par champ microscopique (microscope Zeiss, objectif 40, oculaire 7, X) comme étant compris entre 0,5 et 1.

Le traitement combiné d'extrait hypophysaire et de colchicine leur permet de mettre en évidence de grosses quantités de mitoses bloquées en métaphase (par action du toxique) et auxquelles Dustin donne le nom de « stathmocinèses ».

Bastenié (1939) se basant sur ces résultats, propose une nouvelle méthode de dosage de la thyréostimuline, qui marque un net progrès sur les précédentes. Opérant uniquement sur l'urine des patients à examiner, l'auteur belge cherche d'abord à obtenir un produit aussi riche que possible en thyréostimuline. Ayant constaté que les procédés d'extraction par des solvants ou par précipitation ne permettaient pas d'atteindre le but désiré, il part d'un volume d'urine assez important qu'il ramène au 1/10 de sa valeur initiale par concentration sous vide et mieux dans une atmosphère d'azote, en ayant bien soin de ne pas dépasser la température de 30 degrés.

De plus, il brasse cette urine concentrée pendant deux heures, avec le double de son volume d'éther pour la détoxiquer et essayer d'éliminer le plus possible les hormones sexuelles présentes. Après filtration, on injecte, trois jours de suite, 2 cc. à des cobayes de 200 à 250 gr. Le quatrième jour, injection de colchicine sous-cutanée (25 grammes pour 30 gr. de poids d'animal). Neuf heures après cette injection,

Résultats de ces méthodes

Voici, emprunté à Bastenié, un tableau récapitulatif de ces diverses méthodes et des principaux résultats obtenus

TABLEAU I

Auteurs	Année	Produits examinés	Animal-Test	Affection	Résultats
Aron et Klein	1930	Urine non traitée	Cobaye 150 gr. (étude histologique)	Hyperthyroïdie	Certains cas
Aron, Stahl, Van Caulaert.	1932	»	»	Hyperthyroïdie	»
Krogg, Okkels	1933	»	»	Normaux, 10 hyperthyroïdies.	Inconstants
Helwig	1933	»	Lapin (étude histologique)	Variés	Parfois + inconstants
Smith, Moore	1933	extrait	Cobaye (étude histologique)	Hyperthyroïdie	Inconstants
Guyenot, Ponse Dotrens	1935	extrait alcoolique	Cobaye (étude histologique)	Gravidité	»
Antognetti Gériola	1936	?	?	Normaux, Hyperthyroïdie Hyperthyroïdie	» » »
Hertz, Castler	1936	Urine non traitée ou concentrée	Rat hypophysectomisé (histologie)	Normaux Hyperthyroïdie 9 Myxœdémateux	» » »

Thompson	1937	Extrait d'urine	Cobaye (histologie)	Myxœdème spontané Myx. post-opératoire	— –
Spence	1937	Sérum	?	Myxœdème spontané	—
Cope	1938	?	?	Normaux 17 Hyperthyroïdies 2 Myxœdèmes Lapins thyroïdectomisés	— 2 — —
Emerson et Cutting	1938	Précipité alcoolique d'urine	Cobaye, 200 g. (histologie)	10 chiens thyroïdectomisés. 9 patients non thyroïd. 6 thyroïdectomisés 4 myxœdémateux 13 crétins 7 hyperthoïdies	5 — – — — 2
Star et collaborateurs	1938	Extrait d'urine	Cobaye (méthode microhistométrique)	3 thyroïdectomisés Hyperthyroïdie Myxœdémateux	– — –
Maxwel, Jones	1939	Extrait alcoolique Acétone + urines	Poulet (histologie, pesée)	2 myxœdémateux 1 hypothyroïdie post-opératoire	— — —

les cobayes sont sacrifiés, les thyroïdes prélevées, fixées et colorées et on recherche l'index mitotique. C'est une de ces méthodes que nous avons utilisées dans nos recherches. Ce dosage qui se veut quantitatif présente déjà un net progrès sur les précédents, mais il est long à pratiquer (7 j.), délicat, et si la lecture des coupes est plus aisée que dans la méthode d'Aron, elle nécessite cependant un long entraînement et ne peut être l'œuvre que d'une équipe bien spécialisée.

Voici le tableau, dressé par Bastenié, résumant les premiers résultats obtenus par cette méthode :

		Index mitotique moyen par champ Zeiss Objectif 40 Oculaire 7 X
Expérience de base :		
Extrait préglandol Roche + colchicine		35
Colchicine seule		0,5 à 1
Recherches d'Hormone thyréotrope :		
Urine concentrée + colchicine		
Myxœdème	5 cas	1 à 7
Myxœdème traité	3 cas	0,1 à 0,5
Goître toxique	3 cas	0,15 à 0,25
Hypothyroïdie d'origine hypophysaire	3 cas	0,05 à 0,4
Syndrome adiposo-génital	2 cas	0,05 à 0,1
Acromégalie	1 cas	0,2
Affections diverses non thyroïdiennes	3 cas	0,2 à 0,4

Dès ses premières recherches, Aron avait noté une augmentation légère du poids des thyroïdes des animaux soumis

à des injections d'urine normale (30 à 35 mgr. au lieu de 20-25 mgr.) et pesait les thyroïdes dès leur ablation. Il tient d'ailleurs compte de cette augmentation dans sa définition d'unité d'hormone. Dans leur mémoire, paru en 1934, Rowlands et Parkes, recherchant une méthode de titration des extraits de lobe antérieur hypophysaire thyréostimulant pouvaient écrire, qu'en regard du grand nombre de travaux effectués sur les modifications histologiques au niveau de l'hypophyse en fonction des quantités d'hormone injectées, on n'avait accordé que très peu d'importance à cette augmentation du poids des thyroïdes. Ils purent montrer que cette augmentation indépendante de toute interprétation subjective, se révélait assez fidèle pour qu'ils puissent en faire la base d'un système de titration de l'hormone thyréotrope. Allant plus loin, les résultats obtenus leur parurent suffisamment sûrs pour proposer de définir l'unité d'hormone thyréotrope basée sur cette augmentation dans des conditions bien déterminées.

Ils ont pu confirmer ce qu'écrivait Aron, en 1932, à savoir que l'augmentation du poids des thyroïdes par rapport à celle du poids de l'animal (surtout chez le cobaye) n'est pas proportionnel à la croissance. Jusqu'au moment où le cobaye pèse de 200 à 250 gr. (ce qui correspond à peu près, à la fin du sevrage), la thyroïde varie peu de poids et surtout — fait très important — les variations individuelles restent très faibles. Dès que les signes d'activité apparaissent au niveau de la thyroïde, le poids s'élève d'abord lentement, puis de plus en plus rapidement chez les animaux lourds, tandis que les variations individuelles prennent de plus en plus d'importance.

Rowlands et Parkes ont pu admettre, après des essais portant sur un lot de trente-huit cobayes femelles, dont le poids était compris entre 150 et 300 gr. que, compte tenu des variations individuelles, le rapport $\frac{\text{poids thyroïdes}}{\text{poids du corps animal}}$ était de 1 mmg. de thyroïde pour 6 gr. de poids d'animal, ce

qui donne un poids total de thyroïde de 25 à 50 mgr. en moyenne.

Enfin, les résultats qu'ils ont publiés mettent en évidence que, pour des doses voisines d'extraits de thyréostimuline injectées, l'augmentation de poids est assez importante pour que la méthode conserve sa sensibilité. Tenant compte des résultats obtenus par ces auteurs, nous nous sommes proposés de vérifier si cette méthode pondérale s'appliquait encore pour les faibles doses d'hormone thyréotrope contenues dans les urines et, dans ce cas, d'en déduire une méthode de dosage pondéral, d'exécution beaucoup plus simple et rapide que les précédentes.

Techniques utilisées pour nos travaux

Nous avons mené en parallèle la méthode à l'index colchicinique de Bastenié et Zylberszac et une méthode pondérale inspirée des travaux de Rowlands et Parkes.

On choisit deux cobayes de même sexe, de même portée et de poids aussi voisin que possible dans tous les cas compris entre 180 et 220 gr. Ces deux animaux, l'un recevant les injections, l'autre servant de témoin, sont isolés, maintenus sous surveillance dans une cage propre pendant toute la durée de l'expérience. On demande au malade de conserver les urines émises entre minuit et 8 heures du matin. Il convient de traiter ces urines aussi rapidement que possible. La concentration sous vide ou mieux dans un léger courant d'azote permet de ramener un volume initial d'urine de 150 à 200 cc. au 1/10, soit 15 à 20 cc.

Cette distillation nécessite une surveillance constante, afin d'opérer à température aussi basse que possible et dans tous les cas ne pas dépasser 30 degrés.

Dès la concentration terminée, le magma obtenu est transvasé dans un flacon bouchant hermétiquement. On me-

sure dans une éprouvette une quantité d'éther (2 volumes d'éther pour un volume du magma d'urine concentrée). On rince à plusieurs reprises le ballon de distillation avec une petite quantité de cet éther qui est chaque fois rejetée dans le flacon contenant le magma de concentration. Quand la totalité de l'éther mesurée a été ajoutée au produit de concentration, on place le flacon hermétiquement clos sur un agitateur à moteur électrique et on brasse pendant deux heures le mélange, ce qui a pour effet « de le détoxiquer et d'entraîner les hormones sexuelles » (Bastenié).

Après filtration, le produit est conservé à la glacière. On en injecte 2 cc. à l'un des deux cobayes, trois jours de suite. Le quatrième jour, on pèse à nouveau les deux animaux et on leur injecte la dose voulue de colchicine (25 grammes/30 gr. poids animal). Neuf heures après cette injection les animaux sont sacrifiés. (1) On prélève les thyroïdes, on les débarasse avec précaution de leur gangue conjonctive et on les pèse aussitôt sur une balance de précision.

Test Pondéral. La différence entre le poids des deux lobes de la thyroïde du témoin et celui des deux lobes de la thyroïde de l'animal injecté constitue le test pondéral.

Index mitotique. La thyroïde de l'animal injecté est alors fixée. Nous avons utilisé avec de bons résultats le mélange fixateur de Bouin, soit celui de Helly, soit le Dubosc-Brazil. Après les passages classiques aux alcools du traitement des coupes en paraffine, nous avons effectué la coloration soit à froid au Morel-Bassal, soit suivant la technique classique de Regaud. A cette coloration de base, nous avons ajouté soit un picro-ponceau, soit une érythrosine-vert lumière de préférence au Masson, qui nous a paru rendre plus délicate la recherche des mitoses.

On recherche alors au microscope l'index mitotique dans les conditions qui ont été exposées au paragraphe précédent.

On voit aussitôt combien la deuxième méthode (pondé-

(1) Il arrive parfois que de petites portions d'éther traversent le filtre. La décantation s'opère d'elle-même au repos et il paraît plus sage de n'injecter que la portion inférieure.

rale) est plus facile, plus rapide que la première (cette dernière exige au moins sept jours, celle-ci n'en demande que quatre). Il reste à démontrer si les résultats obtenus par ces deux méthodes sont superposables. Mais, auparavant, ils convient d'insister sur les difficultés rencontrées dans leur exécution. Le simple fait d'exiger de nos malades la totalité de l'urine émise entre minuit et huit heures du matin, pour si minime qu'il apparaisse, n'est pas très facile à obtenir chez certains malades (grands myxœdémateux, infantiles, tumeurs de l'hypophyse). Il en va de ces tests comme du métabolisme de base, méthodes d'exécution et d'interprétation délicates, où les causes d'erreur qui viennent fausser complètement les résultats risquent justement de se produire avec la plus grande fréquence chez les malades pour lesquels leur étude se révèlerait très importante. Il est évident que ces tests ne peuvent être recherchés chez des malades qui suivent un traitement hypophysaire ou qui n'ont pas interrompu ce traitement depuis au moins quinze jours.

Bastenié et Zylberszac d'une part, Rowlands et Parkes de l'autre, ont longuement insisté dans leurs mémoires sur la nécessité de n'opérer que sur des cobayes provenant d'un élevage contrôlé, et le fait de pouvoir disposer à temps de sujets sains, en bonne santé, de poids, donc d'âge fixé dans d'étroites limites, représente un élevage important. (1) Lorsque, pressés par le temps, nous avons dû nous nous procurer des animaux au hasard, nous n'avons enregistré, trop souvent, que des échecs.

Dès la première injection, les cobayes sont complètement isolés dans une cage spéciale, placée dans le laboratoire, sous notre contrôle.

Les injections répétées quatre jours de suite, malgré les précautions prises : (aseptie rigoureuse, produit poussé lentement) entraînent souvent l'apparition de signes de fatigue chez les cobayes ; aussi doit-on veiller de près à leur alimentation. Etant donné le jeune âge des animaux, nous n'avons

(1) Lorsqu'on ne peut s'adresser à un élevage contrôlé, il sera parfois prudent de ne pas trop se fier au poids seulement pour affirmer qu'on utilise un cobaye impubère il convient dans ce cas de ne pas employer d'animaux de plus de 200 gr.

obtenu de bons résultats qu'avec une alimentation à base de lait, étendu d'eau et de pain frais auquel il est bon d'adjoindre un peu de verdure.

Il convient de remarquer que certaines races de cobayes semblent supporter beaucoup moins bien que d'autres les injections, surtout celles de colchicine. L'injection de cette dernière est toujours délicate, même poussée très lentement, elle affecte grandement la résistance des cobayes. Beaucoup succombent avant le délai de neuf heures. Bastenié recommande de pratiquer la même analyse sur deux ou trois cobayes pour pallier à cet inconvénient grave puisque, dans ce cas, tout est à recommencer. Malheureusement, cela pose à nouveau le problème de pouvoir disposer à volonté de cobayes remplissant les conditions que nous avons énumérées.

Le test pondéral entraîne un déchet moindre, les injections d'urine étant — dans l'ensemble — beaucoup mieux supportées que celles de colchicine. Les pesées ont été exécutées sur une balance de précision, toujours la même. Comme il s'agit d'apprécier une différence de quelques milligrammes, il est à peine besoin d'insister sur le soin avec lequel elles doivent être effectuées et ce, aussi rapidement que possible, pour éviter un début de dessication ou de modification des glandes. Pratiquement, nous avons effectué, nous-mêmes toutes celles de nos expériences.

La dissection des thyroïdes, pour l'un ou l'autre test, est en général relativement facile, au moins pour un personnel entraîné. « Un opérateur non prévenu confond aisément chez le cobaye le thymus ou les ganglions lymphatiques avec les thyroïdes » (Sendrail), ou parfois même des glandes salivaires (1).

---

(1) Un des points faibles de ce genre de technique, c'est que, très simple en théorie, elle suppose une longue pratique. En effet, sauf en cas de grosses fautes, on ne peut se rendre compte en cours d'emploi des petites erreurs qui peuvent se glisser. Le résultat trouvé sera dans ce cas plus ou moins entaché d'erreur. Ce n'est qu'en contrôlant un résultat par l'autre, en effectuant de temps à autre des vérifications avec des urines « normales » qu'on peut réduire fortement le pourcentage d'erreur. Technique banale elle exige cependant un long entraînement. Ceci est encore plus vrai pour la lecture de l'index qui aura beaucoup plus de valeur si elle est effectuée toujours par le même observateur.

Recherches personnelles

Les résultats publiés sont loin de représenter la totalité des dosages effectués depuis près de trois ans dans le laboratoire de la Clinique Neurologique de la Faculté de Toulouse. Ils en représentent moins de la moitié. Nous n'avons certes pas cherché à éliminer ceux qui ne rentraient pas dans une quelconque courbe idéale, plus ou moins extrapolée. La difficulté, au début, d'avoir la technique bien en main, la mortalité des cobayes succombant avant le délai de neuf heures, certaines distillations de trop longue durée, se sont chargées de couper court à un trop grand nombre d'expériences. Même pour les résultats qui ont pu être menés de bout en bout, nous avons tenu à ne publier que des résultats dont nous sommes sûrs. Les résultats du test pondéral seront exprimés en Unités Rowlands et Parkes (1).

Recherches sur le sujet normal

Il convenait en premier lieu d'étalonner les deux tests chez le sujet normal. En ce qui concerne le test mitotique : le nombre de mitoses trouvé par champ lu au microscope Zeiss (Oculaire 7. X, objectif 40), oscille entre 0,4 et 1 sur plus de 10 cas étudiés. Le sexe du sujet ne semble pas apporter de modifications à ces chiffres. Nous retrouvons donc sensiblement les mêmes chiffres que Bastenié. L'index pon-

(1) Rappelons que cette unité = Quantité d'hormone qui en 5 jours double le poids de la thyroïde d'un cobaye de 200 grammes.

déral montre un pourcentage d'augmentation pouvant aller jusqu'à 30 %.

Les résultats de 10 cas sont résumés dans le tableau suivant :

TABLEAU III

Test pondéral			
Pourcentage d'augmentation		**ROWLAND et PARKES**	**Index mitotique**
1	15 %	0,15	0,7
2	28 %	0,28	0,9
3	29 %	0,29	0,9
4	10 %	0,1	0,5
5	21 %	0,2	0,8
6	28 %	0,28	0,8
7	20 %	0,2	0,8
8	10 %	0,1	0,5
9	8 %	0,08	0,4
10	23 %	0,23	0,8

Les chiffres trouvés sont donc en concordance avec ceux d'Aron d'une part, de Bastenié et Zylbersac de l'autre. Il ne semble pas qu'on puisse établir une proportionalité trop étroite entre le taux d'augmentation pondérale et celui de l'index mitotique. On notera toutefois que, dans l'ensemble, ils varient tous deux dans le même sens.

Recherches sur la femme enceinte

Pour Aron, l'élimination urinaire n'est pas augmentée au cours de la grossesse et ceci est confirmé par d'autres expérimentateurs.

Nous avons pu pratiquer les tests dans deux cas (2^{me} partie de la grossesse). L'index mitotique reste bien inchangé. Par contre, nous devons noter une augmentation assez sensi-

ble du test pondéral. Sans doute doit-on faire intervenir l'action d'un autre principe que la thyréostimuline et il y aura lieu de poursuivre nos recherches sur ce point.

Recherches expérimentales

1° *Injections d'hormone thyréotrope :*

Pratiquées sur deux sujets ayant reçu des quantités relativement importantes d'hormone thyréotrope (Thyrormone Byla), nos recherches montrent un très fort accroissement du test pondéral et une élévation marquée de l'index mitotique, cette dernière restant bien au-dessous de celle mentionnée par Bastenié. On doit remarquer à ce sujet qu'il ne nous a pas été possible de connaître la quantité d'hormone injectée dans l'expériencede de ce dernier qui, d'autre part, utilise une préparation différente de la nôtre (Préglandol Roche).

2° *Administration d'Amino Thiazol :*

On admet de plus en plus que les divers sulfodérivés organiques qui présentent une action antithyroïdienne agissent par inhibition de la synthèse de la thyréoglobuline au niveau de la thyroïde, en empêchant soit la fixation de l'iode sur la thyrosine, soit la combinaison des deux mollécules de diiodotyrosine nécessaires pour constituer le noyau thyroxinien, soit « en exerçant une action thyréostatique » cellulaire. Quoiqu'il en soit, la glande ne peut renouveler sa réserve de colloïde et bientôt son débit secrétoire endocrine baisse. L'équilibre thyroxine - thyréostimuline étant rompu, il y a libération d'hormone thyréotrope hypophysaire qui déclanche ou accentue si elle existe déjà, une hyperplasie épithéliale de la thyroïde.

La synthèse de la colloïde restant néanmoins bloquée, la réduction de l'activité thyroïdienne persiste. Nous avons pu administrer à deux sujets normaux de l'aminothiazol (Abadol). L'un d'eux a reçu durant 18 jours, des doses croissantes de ce corps (en tout 80 cachets à 0 gr. 10).

CONCLUSION

Il semble donc que chez le cobaye, l'injection d'urine concentrée de sujet normal ne donne qu'une réaction négative à l'index colchicinique. On note toutefois une augmentation de volume des thyroïdes de l'animal que nous situons entre 10 et 30 %.

Chez des sujets ayant reçu de fortes doses d'hormone thyréotrope l'élimination urinaire de cette substance se traduit par l'accroissement de l'index mitotique aussi bien que de l'index pondéral.

Enfin, chez des sujets sains, auxquels on administre de l'aminothiazol, on note encore une augmentation parallèle des deux tests.

Ces résultats constituent quelques bases sûres pour l'emploi en clinique des deux tests utilisés.

TABLEAU IV. — **Résultats des Recherches Expérimentales**

		Taux d'augmentation	Unités Rowlands et Parkes	Index mitotique
Femme enceinte (8 mois)	1	35 %	0,3	0,6
	2	42 %	0,4	0,7
Sujet normal après ingestion d'amino-2-thiazol (Abadol)	Avant	10 %	0,1	0.1
	Après (80 cachet en 18 jours soit : 8 grammes)	35 %	0,3	0,8
Sujets normaux après injection d'hormone thyréotrope "Thyrhormone" "Byla"	1 : 100 U. pendant 3 J.	82 %	0,8	1,2
	2 : 50 U. pendant 6 J.	108 %	1	1,9

La Recherche du Principe Thyréotrope

appliquée

à l'étude des Syndromes Thyroïdiens

La plupart des auteurs dont les résultats sont résumés au Tableau I, ont de préférence, appliqué leurs méthodes à des malades atteints d'affection de la glande thyroïdienne. En particulier, Bastenié et Zylberszac ont fait porter leur effort principal sur ces cas cliniques. Il était intéressant de voir si entre les mains d'une nouvelle équipe, leur index colchicinique permettait d'aboutir aux mêmes conclusions.

Il s'agissait donc essentiellement d'étalonner nos techniques par rapport à celles d'auteurs ayant longuement étudié le problème et non certes de reprendre une question qu'ils avaient si consciencieusement travaillée. Nous nous sommes bornés à l'étude de quelques cas d'hyperthyroïdie et d'hypothyroïdie : les résultats obtenus sont très voisins de ceux de l'équipe belge.

Observations

Voici à titre d'exemple clinique deux observations typiques l'une myxoedème, l'autre de maladie de Basedow :

Observation I : (Dr Gayral)

Grand syndrome myxœdémateux acquis de l'adulte, chez un homme de 60 ans, avec signes cardiaques et un épanchement pleural.

Guérison par l'extrait thyroïdien.

Résultat des tests : Test pondéral : 0,69 *Unité Rowlands et Parkes ; Index mitotique :* 1,4.

Pepe a quitté sa patrie, l'Andorre, à 20 ans, pour venir exercer sa profession de cordonnier à Toulouse. A 58 ans, il a pris sa retraite et, pour en jouir selon la tradition, il est allé habiter à Canillo, la maison des ancêtres. Il a cependant dû

revenir au bout d'un an à Toulouse, en raison des troubles singuliers que la médecine locale n'arrivait pas à enrayer.

D'un naturel sec et noiraud, il s'est enflé de la face, des membres et même du tronc, et il est devenu tout jaunâtre. Actif, dégourdi pour rattraper ses chèvres sur les pentes raides de ses montagnes, endurant à bêcher son jardin, il a été contraint, en raison de l'essoufflement facile et des palpitations, de ne se livrer qu'à des travaux d'intérieur. Il a étonné son entourage par son manque d'initiative, son laisser-aller, contrastant avec sa vivacité antérieure. Il présente un tableau typique de grand myxœdémateux : faciès infiltré, jaune, poils et cheveux secs, œdème spécial, mou, gélatineux des extrémités, apathie et somnolence, gros cœur aux bruits mous, asthénie physique profonde. A la radioscopie, on décèle un léger épanchement pleural bilatéral.

Le métabolisme de base est abaissé de 65 %. La tension artérielle est de 11-6, la cholestérolémie atteint 3 gr. 10, l'azotémie 0 gr. 45.

Outre une thérapeutique symptomatique, on lui administre des extraits thyroïdiens qui ne tardent pas à transformer le tableau. Les œdèmes fondent, le teint acquiert une matité saine, les forces reviennent, et c'est svelte, décidé et souriant, avec un métabolisme de base à — 11 %, qu'il repart, muni de prescriptions précises, et d'une sérieuse provision de cachets d'extraits thyroïdiens, vers la pittoresque petite principauté.

Observation II : (Dr Gayral)

Maladie de Basedow grave, de la période ménopausique mais évoluant par poussées depuis 30 ans, traitée déjà par l'iode et rayons X.

Amaigrissement considérable, cardio-thyréose fruste, syndrome digestif pseudo-ulcéreux, intolérance à l'aminothiazol (ictère et poussée hyperthyroïdienne). Améliorée plus tard par administration d'œstrogènes de synthèse.

Résultats des Tests : Test pondéral : 0,11 *Unité Rowlands et Parkes ; Index mitotique :* 0,25.

A 20 ans et à 32 ans, cette femme a présenté des épisodes caractérisés par de l'amaigrissement, des palpitations avec tachycardie et une augmentation de volume du cou, le tout guéri par l'administration d'iode.

A 40 ans, elle est opérée d'un ulcère de l'estomac par gastro-entérostomie.

La ménopause survient à 47 ans. Dans l'ensemble, constitution émotive, nervosisme facile.

Au moment de la ménopause, elle note une augmentation du volume du cou, lente, progressive, ainsi que l'apparition de tremblement, d'hyperémotivité et de fréquentes

douleurs gastriques qui font redouter un réveil de l'ulcère. L'examen de l'estomac reste négatif.

En septembre 1945 : le diagnostic de maladie de Basedow est évident : goître typique, exophtalmie, tachycardie, tremblement, troubles caractériels, crises de diarrhée, amaigrissement de 7 kg. en 2 mois.

Le Métabolisme de Base est augmenté de 40 %.

La tension artérielle est à 15-8, l'azotémie à 0,72, pas d'albuminurie, électro-cardiogramme normal.

En raison d'un défaut d'approvisionnement en Amino-Thiazol, la malade est mise à l'iode, aux doses habituelles, et, rapidement, l'amélioration se produit.

En décembre 1946, le goître a diminué, les douleurs gastriques cessent, elle a repris 6 kgs., le M. B. est à + 22 % et, d'elle-même, la malade cesse le traitement.

Elle est revue au début du mois de mai 1946, parce que tous les symptômes ont repris : amaigrissement de 10 kg. depuis mars, exophtalmie importante, gros goître, douleurs gastriques considérables, dyspnée d'effort très marquée, mauvais état général, tension artérielle à 17-8 ; M. B: + 46 %.

A partir du 8 mai, elle prend de l'Aminothiazol, un comprimé à 0,10 par jour pendant 3 jours, 2 comprimés pendant 3 autres jours, 3 à partir du sixième et 4 à partir du neuvième.

Le quatrième jour du traitement, elle éprouve une recrudescence des douleurs gastriques comme aux plus mauvais jours de l'ulcère, et de la diarrhée. Peu après, très fatiguée, continuellement essoufflée, en proie à de fréquentes crises de palpitations, elle s'alite.

Le dixième jour du traitement, soit après l'absorption de 2 gr. 20 d'aminothiazol, il apparaît un ictère franc, avec décoloration des selles, oligurie, urines foncées avec sels et pigments biliaires en petite quantité et sans albumine. La malade continue encore pendant deux jours à prendre l'aminothiazol à raison de 4 comprimés à 0,10 par jour et ne cesse qu'au douzième jour, après avoir pris 3 gr. d'aminothiazol. A ce moment, elle a perdu depuis le début du traitement, 3 kgs 500, l'insomnie et l'anorexie sont complètes. Elle est constamment tourmentée par des douleurs gastriques très violentes et des crises de palpitations. Le pouls est en permanence à 144, régulier.

Le goître est gonflé et dur, la tension artérielle est à 19-9. L'ictère est franc, du type catarrhal, le foie n'est pas gros, mais un peu sensible, la rate n'est pas grosse. Il n'y a pas de cyanose, de phénomènes méningés, ni d'albuminurie. On note un léger prurit. Azotémie à 0,55. La formule sanguine est rigoureusement normale ; il y a 5.200.000 hématies, 7.000 globules blancs par mm3. La température oscille entre 37° 6 et 38° 2. L'état général est franchement mauvais. Le M. B. est passé en 15 jours à + 72 %. Recherche des pro-

duits thyréotropes à cette époque. On administre immédiatement de l'iode sous forme de Lugol et la malade se montre très sensible à ce traitement : l'ictère décroît rapidement, le pouls se ralentit, les douleurs gastriques s'atténuent ; en moins d'un mois, l'état général est très amélioré ; le pouls est à 100, les œdèmes ont disparu et le M. B., le 1er juin 1946, est à + 52 %. Le 20 juin, il est à + 30 %.

Amélioration très lente ultérieurement.

Revue en 1949, amélioration importante sous l'influence d'œstrogènes hypophyséotropes (cycladiène).

Recherche du Principe Thyréotrope

I. — Hyperthyroidie

Nous avons pu pratiquer les deux tests chez trois malades atteintes d'une maladie de Graves-Basedow. Les index colchiciniques trouvés sont très voisins de ceux publiés par Bastenié. L'index pondéral montre une diminution marquée par rapport à celui du sujet normal moins franche, reconnaissons-le, que celle de l'index mitotique.

II. — Hypothyroidie

Nos recherches ont porté sur trois cas de myxœdème. Les deux tests montrent une très nette augmentation de l'index colchicinique. Le test pondéral varie dans le même sens. Il convient de remarquer que si Bastenié admet un index allant de 1 à 7 pour cinq cas étudiés (tableau II), il avait obtenu un index compris entre 1 et 2 pour quatre cas : le 5me (index à 7) a été pratiqué sur une patiente qui mourut de myxœdème scléro-inflammatoire extrême de la thyroïde. Nos résultats, ici encore, sont en concordance.

TABLEAU V

		Pourcentage d'augmentation	Unités Rowlands et Parkes	Index mitotiqe
Basedow (3 cas)	1	5 %	0,05	0,2
	1			
	2	15 %	0,15	0,3
	3	1 %	0,11	0,25
Myxœdème (3 cas)	1	66 %	0,66	1,2
	2	75 %	0,75	?
	3	69 %	0,69	1,4

CONCLUSION

Nous retrouvons dans les cas d'hyperthyroïdie une très forte augmentation de nos deux tests, ce qui équivaut à une grande élimination de principe thyréotrope par les urines. Inversement, dans les hyperthyroïdies, cette élimination reste très faible. Ces résultats (conformes à ceux de la majorité des auteurs) peuvent, à première vue, paraître quelque peu paradoxaux. Au contraire, ils s'expliquent aisément si l'on admet, comme on l'a exposé plus haut, un mécanisme antagoniste thyroxine - thyréostimuline et on sait que ces résultats ont permis à certains auteurs (Mahaux) d'instaurer une thérapeutique quelque peu révolutionnaire des crises aiguës des hyperthyroïdies, thérapeutique qui, pourtant, a donné des résultats spectaculaires.

Ces mesures nous ont permis d' « étalonner » nos méthodes sur des cas pathologiques.

La Recherche du Principe Thyréotrope
appliquée
à l'étude des syndromes hypophysaires

La première partie de cette étude nous a servi à poser les jalons de nos recherches au cours des affections hypophysaires. Certains auteurs (Aron, Bastenié entr'autres), ont bien apporté quelques résultats de leurs méthodes appliquées à ces maladies, mais, à notre connaissance, aucun travail d'ensemble n'a été publié sur ce point.

Désirant donner à nos travaux toute leur valeur, nous n'avons retenu pour cet exposé que les dosages effectués chez des malades dont l'affection hypophysaire a été très précisément définie par des manifestations cliniques suffisantes et souvent par des constatations opératoires et anatomiques. Des résultats obtenus, nous avons encore éliminé ceux dont les dosages correspondants ne nous semblaient pas présenter une réalisation technique parfaite. En conséquence, le nombre de nos expériences répondant à cette double et rigoureuse exigence paraîtra quelque peu restreint et il serait prématuré de vouloir en tirer des conclusions définitives.

Nos résultats, dans l'ensemble encourageants et dont certains présentent un réel intérêt, demanderont à être vérifiés sur une plus grande échelle.

Observations

I. — Eosinophilie : *Deux Acromégales ont été testés*

Voici l'observation de l'un :

Observation III : (*Clinique Neurologique*, Pr. Riser)

P. Angèle, 33 ans.

Acromégalie typique chez une femme. Début à 25 ans par des œdèmes fugaces, des maux de tête et de l'asthénie.

puis apparaissent des troubles psychiques à type d'obnubilation. Par la suite, installation d'un syndrome acromégalique typique avec syndrome chiasmatique et agrandissement de la selle turcique. Adénome de l'hypophyse polymorphe mais à grande prédominance d'éosinophilie. Résultats des Tests : Test pondéral : 1,2 *Unité Rowlands et Parkes ; Index mitotique :* 1,4.

A 33 ans, la malade consulte pour déformation du visage et obnubilation.

Pas d'antécédents pathologiques notables, elle fait remonter le début des premiers troubles à 25 ans, sous forme d'œdèmes transitoires de la face et des extrémités et des crises violentes de céphalées qui n'ont cessé depuis.

Elle présente de plus un état d'asthénie considérable avec hypotension artérielle (8-5).

L'obnubilation est voisine de l'état confusionnel.

La morphologie est typiquement acromégalique : bouffissure, épaisseur des traits, lèvres, nez et doigts caractéristiques, peau sèche et jaunâtre.

Il n'y a pas de troubles du sommeil ni de polyurie.

Le Métabolisme de Base est à — 24 %.

Il existe un syndrome chiasmatique typique avec baisse de l'acuité visuelle (ODG = 3/10) sans modification de l'aspect du fond de l'œil.

La selle turcique est élargie, ballonnée et ses contours ainsi que les apophyses clinoïdes paraissent très amincis.

Assez vite, aux symptômes précédents, s'ajoutent des douleurs osseuses et articulaires très vives.

La malade quitte de son chef l'hôpital.

Elle est revenue un an après : le syndrome morphologique d'acromégalie est encore accentué, l'état général mauvais, l'acuité visuelle très basse, l'obnubilation profonde, on note la décoloration bilatérale des papilles optiques.

L'intervention montre un très volumineux adénome, très vascularisé, dont on ne peut que prélever une faible partie : adénome hypophysaire polymorphe à large prédominance de cellules éosinophiles.

A l'heure actuelle, la majorité des auteurs s'accorde à reconnaître que l'élaboration du principe thyréotrope a probablement lieu au niveau des cellules éosinophiles. On était en droit d'attendre de l'hyperéosinophilie une élévation du taux de libération de l'hormone.

Chez deux malades pour qui un diagnostic certain d'acromégalie était posé, les chiffres trouvés viennent à l'appui de cette conception. Il semble bien que dans ce cas, il y ait hyperproduction et hyperélimination de la substance hormonale.

II. — Basophilie : *Deux cas de Syndrome de Cushing ont été testés*

Observation de l'un d'eux :
(*Clinique Neurologique*, Pr. Riser) (Obs. IV)

Syndrome de Cushing typique : obésité, aménorrhée, hypertension artérielle, vergetures, asthénie hyperpilosité et masculinisme morphologique.

Pas de tumeur surrénalienne ni hypophysaire décelée.

La maladie évolue pendant 6 ans. La mort survient après une période d'obnubilation profonde et probablement à la suite d'une hémorragie cérébrale. La vérification anatomique n'a pu être pratiquée.

Résultat des Tests : Test pondéral : 0,5 *Unité Rowlands et Parkes ; Index mitotique :* 1,8.

Le premiers symptômes se manifestent chez cette malade en 1943, par de l'obésité, des phénomènes congestifs de l'extrémité céphalique. Jusque-là, on ne relève aucun antécédent pathologique notable.

En 1945, des poils apparaissent au niveau des joues et de la lèvre supérieure. La malade voit encore son poids augmenter.

En octobre 1945, survient une aménorrhée totale qui s'accompagne d'un changement progressif du caractère : la malade devient irritable, hyperémotive ; en même temps, elle se plaint de lassitude et d'asthénie progressive.

En novembre 1945, nouvelle augmentation de poids (5 kilogrammes).

En mars 1946, apparaissent des vergetures à la racine des cuisses qui ont un aspect violacé, et quelques pétéchies sur l'abdomen.

En même temps, se développe progressivement une cyphose cervico-dorsale accompagnée de quelques douleurs dans la région lombaire basse.

En juin 1946, on note un embonpoint siégeant au niveau de l'abdomen, du thorax (avec épaississement important de la peau) du visage et du cou. Les membres sont entièrement respectés. Le visage est écarlate, infiltré, d'aspect lunaire.

Des vergetures violacées siègent à la racine des deux cuisses : elles sont irrégulières, en flamèche.

La pression artérielle est à 18-10.

On note un hirsutisme important localisé aux joues et à la lèvre supérieure. Les membres, surtout à leurs extrémités, sont rouges.

L'insomnie est persistante, la polyurie légère avec tendance à la polydipsie.

En juin 1946, l'aménorrhée persiste, totale, depuis octobre 1945. La cyphose cervico-dorsale reste indolore. Le poids

(56 kgs.) a subi une augmentation de 8 kgs en 10 mois. La tension artérielle est à 22-15.

L'examen ne décèle aucun autre trouble, en particulier pas de tumeur perceptible dans la région surrénalienne.

Tous les examens complémentaires pratiqués à plusieurs reprises, donnent des chiffres normaux.

Le fond d'œil : O. D. : normal, T. A. R. = 80.

O. G. : papille normale, aspect lègèrement œdémateux de la rétine.

Le Métabolisme de Base est à — 6 %.

Epreuve de tolérance à l'insuline : nette dissociation avec le test d'Himsworth qui serait en faveur d'une dysrégulation pluriglandulaire où le pancréas n'intervient pas.

La malade est revue en 1949. Elle a dû être hospitalisée à nouveau, à la suite d'une aggravation subite survenue au début de 1949. L'aspect général est identique, mais l'obésité est encore plus forte, les vergetures plus marquées et franchement téléangiectasiques, le faciès énorme, congestif, violacé. Elle a présenté des hémorragies spontanées multiples, notamment une hémorragie intestinale grave et elle porte une éruption purpurique des membres inférieurs. Le fond d'œil à droite et à gauche, est franchement œdémateux, avec flammèches hémorragiques récentes et anciennes, péripapillaires et rétiniennes ; les veines papillaires sont énormes, l'obnubilation profonde. La pression artérielle est à 24-16.

Un état comateux s'installe progressivement, avec déviation conjuguée de la tête et des yeux. Le décès survient peu après.

Lorsqu'il décrivit, en 1932, le syndrome qui porte son nom, Cushing, se référant à des vérifications anatomiques, estimait pouvoir rattacher tous les signes caractéristiques à un adénome basophile de l'hypophyse. Les nombreux cas rapportés depuis, s'ils ont fait ressortir la précision et la justesse de la description clinique de Cushing, sont beaucoup moins probants en ce qui concerne la spécificité de cette lésion. Dans un certain nombre de cas, on doit noter l'absence d'adénome .Des sujets trouvés porteurs à l'autopsie d'un adénome basophile ne présentaient cependant aucun signe de maladie. La tendance actuelle paraît s'orienter vers un syndrome nettement polyglandulaire dans lequel la lésion hypophysaire peut être, soit primitive, soit secondaire, à celle qui siège au niveau des surrénales.

Quoiqu'il en soit, il était intéressant de rechercher si

cette hyperéosinophilie entraîne un trouble dans l'élaboration ou l'élimination de l'hormone thyréotrope. Ici plus qu'ailleurs il était nécessaire de ne pratiquer les expériences que sur des malades chez lesquels on pouvait porter un diagnostic clinique certain. C'est pourquoi nous ne donnerons que les résultats portant sur deux malades. Les chiffres trouvés ne permettent pas de conclure. Chez une patiente, nous avons un test pondéral sensiblement normal, un index mitotique supérieur à l'unité. Chez l'autre, les deux tests donnent des chiffres parallèlement augmentés. En présence de troubles si divers, portant vraisemblablement sur l'ensemble des glandes endocrines, on peut se demander si l'augmentation trouvée ne traduit pas plus l'état de déséquilibre glandulaire qui met en jeu des mécanismes complexes qu'un trouble isolé d'une portion glandulaire. Encore faudrait-il pouvoir s'appuyer sur un grand nombre de cas et mener de front d'autres méthodes de dosages d'hormones, en particulier le dosage des 11 et 17 cétostéroïdes urinaires.

III. — Tumeurs de l'hypophyse et de la région

Il convient de faire une place à part et une place très importante aux tumeurs siégeant au niveau de l'hypophyse. Ce groupe tumoral peut agir sur le diencéphale mais surtout, qu'il soit hypophysaire ou de voisinage (crâniopharyngiomes), il peut réaliser non seulement un dysfonctionnement mais une destruction de la glande.

A) Adénomes Chromophobes :

Observation : (*Clinique Neurologique*, Pr. Riser) (Obs. V)

Adénome Chromophobe chez un homme de 59 ans.

Apparition à 38 ans de céphalées, de crises d'agitation simples sans élément comitial, avec changement de caractère (le malade devient taciturne), avec amnésie de fixation, syndrome optique complexe et gros troubles endocriniens. Lésions de la selle turcique. Evolution très lente (plus de 20 ans). Gros adénome chromophobe.

Résultat des Tests : Test pondéral : 0,09 *unité Rowlands et Parkes ; Index mitotique :* 0,11.

S... (Jean-Marie) : 59 ans.

Antécédents : rien d'important à signaler.

En 1928 : apparition de céphalées tenaces, non améliorées par les analgésiques habituels, impuissance attribuée par le malade à un choc moral (perte d'un fils unique de 2 ans).

En 1945 : un examen révèle une hyperazotémie qui est rendue responsable des céphalées. Le malade est mis au régime, l'urée s'abaisse mais les céphalées persistent. Une ponction lombaire montre la présence de 4 gr. d'albumine dans le liquide céphalorachidien.

Le 15 novembre 1948 :

Malade calme, paraissant fatigué et étranger à ce qui l'entoure, taciturne, sans tristesse vraie ni angoisse. Il répond avec lenteur, très gêné par une grosse amnésie de fixation avec aprosexie ; mais ses réponses restent correctes et il demeure parfaitement lucide et orienté.

L'aspect physique est spécial : peau sèche et ridée ; poils ras, surtout au menton, la queue du sourcil manque des deux côtés.

Le malade se plaint de céphalées constantes, souvent très violentes et d'une forte diminution de l'acuité visuelle.

A l'examen neurologique, on note : démarche lente et difficile ; hypotonie généralisée ; réflexes sphinctériens sont diminués ; incontinence des urines.

Acuité visuelle : 0,2 pour O. G. ; nulle pour O. D.

Champ visuel : rétrécissement concentrique bilatéral très important.

Métabolisme de base : diminué de 12 %.

La recherche du principe thyréotrope est pratiquée à cette époque.

Elargissement de la selle turcique dans tous ses diamètres.

A l'opération : on trouve une tumeur de volume moyen, dense, dont la ponction ne ramène rien et qui est vidée à la curette, laissant une cavité de la taille d'une petite noix.

Adénome chromophobe.

Les adénomes chromophobes ont d'abord retenu notre attention. On admet couramment que si la cellule chromophobe constitue la cellule de base du parenchyme hypophysaire, elle ne présente pas d'activité sécrétrice qui ait pu être mise en évidence nette. Des théories nombreuses s'opposent sur ce point si important de l'histophysiologie hypophysaire.

D'un côté les unicistes avec R. Collin, Popa et autres qui ne voient dans les différences tinctoriales que l'application d'une propriété physique due à une condensation plus grande du protoplasma et les dualistes (Cushing, Severinghaus et autres) qui affirment l'existence de deux lignées différentes de cellules.

Roussy et Mosinger, tout en admettant le rôle essentiel de la cellule chromophobe, pensent qu'à un moment donné, chaque type de cellules peut évoluer pour son propre compte.

Quoiqu'il en soit, on peut admettre schématiquement que tout se passe comme si ces tumeurs, en général plus volumineuses que les adénomes chromophiles, comprimaient et refoulaient les éléments actifs de la glande inhibant ainsi leur sécrétion hormonale. Les signes endocriniens vont être ceux d'une insuffisance partielle portant sur la plupart des fonctions de l'antéhypophyse.

Les chiffres que nous donnons portent sur quatre malades. Chez tous, l'intervention chirurgicale a permis de confirmer le diagnostic. Chez tous aussi, les taux sont nettement abaissés aussi bien pour le test pondéral que pour l'index mitotique. Il semble bien qu'on soit en droit de conclure, à la suite de nombreux auteurs, que ces tumeurs entraînent une diminution considérable du taux de thyréostimuline comme des autres sécrétions hormonales de l'hypophyse antérieure. C'est là un des résultats les plus probants que nous ayons obtenu et dont l'intérêt est encore mieux mis en évidence si on le rapproche de la très forte élimination rencontrée dans les adénomes éosinophiles. N'y a-t-il pas là un grand intérêt pour nos tests au point de vue clinique dans la différenciation par une méthode de laboratoire des deux grandes catégories d'adénomes ? Il est évident que nous ne pouvons que poser le problème et non avancer une conclusion.

B) Crâniopharyngiomes :

Observation : (*Clinique Neurologique*, Pr Riser)

Observation : (*Clinique Neurologique*, Pr. Riser) (Obs. VI)
Tumeur kystique de la poche de Rathke, manifestée tardivement, à 51 ans, par un syndrome pseudo-myxœdémateux et des signes chiasmatiques. Vérifiée au cours de l'intervention. Destruction de la glande hypophyse.
Résultats des Tests : Test pondéral : 0,04 *Unité Rowlands et Parkes ; Index mitotique :* 0,4.

Sans antécédents pathologiques spéciaux, cet homme éprouve, à 51 ans, des troubles oculaires : baisse de l'acuité, perturbation du champ visuel et parésie du grand oblique gauche. La radiographie indique alors une lésion de la selle turcique. Il ne revoit ses médecins que 5 ans plus tard, car il constate alors chez lui une baisse précipitée de l'acuité visuelle.

Le diagnostic est aisé : il existe :

Un syndrome chiasmatique complet avec l'hémianopsie caractéristique, acuité visuelle très faible, paralysie du pathétique à gauche. Un syndrome pseudomyxœdémateux, faciès lunaire, bouffi, jaunâtre, glabre, légère infiltration des doigts, asthénie, impuissance, métabolisme de base est abaissé de 26 %.

Hypoglobulie, anémie normochrome, formule leucocytaire normale. Pas de troubles du sommeil, ni des métabolismes hydrique et sucré.

Il est important de noter que les symptômes pseudo-myxœdémateux sont très anciens. Le malade a toujours eu plus ou moins la morphologie actuelle et des troubles fonctionnels endocriniens.

L'opération montre une tumeur sphérique qui sort de la selle turcique (du volume d'une noix), de consistance très dure, tumeur entièrement solide. On incise la coque au bistouri, on ramène des caillots de sang très durs qui font penser à une hémorragie très ancienne dans une tumeur primitivement kystique à caractère très peu évolutif.

Nous avons pu poursuivre nos expériences sur plusieurs malades porteurs de crâniopharyngiomes. Les clichés radiographiques montraient des lésions gravement destructrices de la région turcique et l'intervention chirurgicale a permis par la suite de vérifier la destruction de l'hypophyse par le processus tumoral. Chez tous, test pondéral et index mitotique sont extrêmement bas ou nuls. Et ceci, outre le grand

intérêt au point de vue clinique, revêt une importance considérable. N'est-ce pas une preuve vraiment expérimentale de la valeur de ces tests que de voir chez ces malades les deux réactions indiquant des taux d'élimination de l'hormone pratiquement nuls ?

IV. — Insuffisances primitives de l'hypophyse

Observation : (*Clinique Neurologique*, Pr. Riser) (Obs. VII)

Cachexie avec aménorrhée, douleurs gastriques et amaigrissement progressif considérable, évoluant depuis 5 ans et consécutivement à trois grossesses successives.

Résultats des Tests : Test pondéral : 0,02 Unité Rowlands et Parkes ; Index mitotique : 0,4.

Jusqu'à l'âge de 35 ans, on ne relève, chez cette malade, aucun antécédent particulier. A ce moment, à la suite d'une grossesse, elle présente un amaigrissement assez important ; elle passe de 55 à 45 kgs ; mais une nouvelle grossesse survient et elle reprend 6 Kgs. Après l'accouchement, elle maigrit à nouveau, son poids oscille autour de 42 kgs. Une période d'aménorrhée s'installe, accompagnée d'asthénie profonde et de douleurs gastriques, notamment prépran-diales, intenses.

Tous les examens organiques restent négatifs, des règles irrégulières réapparaissent et, à 39 ans, elle présente une troisième grossesse, menée à terme avec peine. Elle n'allaite pas. Les douleurs gastriques qui avaient cessé pendant la gestation, reparaissent. Elle maigrit beaucoup, et arrive à ne peser que 33 kgs.

Un an après ce dernier accouchement, elle présente un état de maigreur considérable (32 kgs), une asthénie extrême qui l'oblige à réduire considérablement son activité malgré un grand esprit d'initiative et un « tonus » psychique élevé, entretenu par une certaine hypersympaticotonie. Les douleurs gastriques, pré et post-prandiales, gênent son alimentation, il n'y a pas d'anorexie à proprement parler, elle ne vomit pas, mais elle souffre et doit fractionner ses repas.

L'aménorrhée est totale.

La pression artérielle est à 10-6, la peau est sèche, rugueuse, elle a perdu beaucoup de cheveux qui sont secs et grisâtres, elle n'a presque pas de poils pubiens. L'utérus est petit, le pouls est habituellement lent. La malade est devenue très frileuse. Le métabolisme de base est abaissé de 32 %.

Le corps thyroïde est impalpable.

La selle turcique est de taille et d'aspect normaux.

Il existe une anémie normochrome, sans anomalie morphologique globulaire mais avec une certaine polynucléose (3.400.000 globules rouges, taux d'hémoglobine à 75 %, 40 % de granulocytes).

Les urines sont normales, la diurèse est de 0,600 par jour. La constipation est extrême.

Le cœur est de petit volume. L'électrocardiogramme montre : un bas-voltage, un élargissement de l'espace P-R en D2 et D3.

On ne note pas de troubles du sommeil, ni du caractère ou de l'humeur. Le traitement par les œstrogènes a forte dose reste sans effet. Le traitement antehypophysaire de marqu française influence favorablement les douleurs gastriques et l'état général, sans plus.

Cette malade est suivie sans changement pendant dix-huit mois.

Nous avons examiné sous ce titre trois cas de syndrome de grande insuffisance hypophysaire, dont deux réalisaient un véritable tableau de m. de Simmonds, mais sans vérification anatomique.

L'index pondéral varie de : + 2 % à + 5 %. L'index mitotique entre 0,2 et 0,4. Ces chiffres, très nettement inférieurs à ceux de l'adulte « normal », sont très voisins de ceux des sujets en état hypophyséoprive. Il semble donc permis d'envisager une carence importante de l'élimination de l'hormone.

TABLEAU VI

Résultats des Tests dans les Syndromes Hypophysaires

Affections		Taux d'augmentation	Unités ROWLANDS et PARKES	Index mitotique
Acromégalie (2 cas)	1	120 %	1,2	1,4
	2	72 %	0,7	0,9
Maladie de Cushing (2 cas)	1	23 %	0,2	1,7
	2	50 %	0,5	1,8
Adénome Chromophobe (4 cas)	1	8 %	0,08	0,4
	2	10 %	0,1	0,2
	3	9 %	0,09	0,14
	4	11 %	0,1	0,1
Syndrome de Simmonds (3 cas)	1	2 %	0,02	0,2
	2	5 %	0,05	0,4
	3	2 %	0,02	0,4
Privation d'Hypophyse post-opérat. (4 cas)	1	0	0,00	0,1
	2	4 %	0,04	0,2
	3	5 %	0,05	0,4
	4	3 %	0,03	0,1
Hypophose détruite par tumeur de voisinage (craniopharyngiome)	1	1 %	0,01	0,3
	2	4 %	0,04	0,4
	3	8 %	0,08	0,5

CONCLUSION DU CHAPITRE

Si, dans les cas de Basophilie (réalisant un syndrome de Cushing) les résultats obtenus ne permettent pas d'apporter une conclusion, par contre, il est intéressant de rapprocher les résultats obtenus dans les adénomes éosinophiles à type d'acromégalie d'une part, et les adénomes chromophobes de l'autre.

Dans ces deux catégories d'affections, les résultats des deux tests ont convergé vers une augmentation nette pour ce qui concerne l'éosinophilie, traduisant une libération importante de thyréostimuline et, au contraire, vers une diminution très marquée dans le cas des adénomes chromophobes, signe d'une très faible élimination du principe thyréotrope.

Les dosages qui ont pu être pratiqués sur des sujets porteurs de crâniopharingiomes, ou privés de leur hypophyse par exérèse chirurgicale, présentent eux aussi, un intérêt considérable. On doit y voir tout d'abord une preuve de la valeur des tests utilisés. Les chiffres trouvés, extrêmement bas, pratiquement nuls, donnent toute leur valeur aux chiffres élevés que nous avons pu obtenir dans l'étude de différentes affections. Du point de vue clinique, ils nous renseignent sur l'état de l'Hypophyse chez ces malades.

Nous ne nous dissimulons pas qu'une lacune considérable subsiste dans cette étude : les dosages au cours des syndromes adiposo-génitaux des infantilismes et au cours des anorexies mentales.

Les quelques cas que nous avons pu en voir au cours de notre travail, nous ne nous reconnaissons pas le droit d'en faire état : soit que le diagnostic clinique n'ait pu être posé avec certitude, soit que nous ne puissions suffisamment répondre des résultats. Il est certain que des dosages effectués avec une technique bien en mains et la collaboration étroite avec la clinique donneraient, à l'heure actuelle, des résultats du plus haut intérêt.

Conclusions Générales

A l'heure actuelle, l'élaboration au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse d'un principe actif excito-thyroïdien ne paraît plus soulever d'objection. L'individualisation de ce principe thyréotrope ne date que d'une vingtaine d'années mais les réactions de la thyroïde après ablation de l'hypophyse étaient connues depuis fort longtemps (1893).

Nous ne savons que peu de chose au sujet de la constitution chimique de ce corps. Très probablement de nature polypeptidique comme toutes les hormones du lobe antérieur de l'Hypophyse, on arrive à l'obtenir à partir du tissu hypophysaire dans « un état assez avancé de pureté ».

Ces extraits injectés à des animaux provoquent l'apparition d'une maladie expérimentale superposable à la maladie humaine de Graves-Basedow.

Récemment, on a pu vérifier que ce corps pouvait, en plus de cette propriété excito-thyroïdienne, présenter des propriétés métaboliques générales qui ne sont décelables que lorsque l'équilibre du couple Thyroxine - Thyréostimuline est rompu en faveur de cette dernière.

Ces propriétés permettent de comprendre l'apparition dans des syndomes thyroïdiens de certains signes cliniques dont la pathogénie se révélait difficile à fixer avec les théories classiques.

Les résultats obtenus par l'expérimentation semblent montrer que l'hypophyse doit assurer un réglage fonctionnel des centres diencéphaliques. Elle reçoit de la périphérie les produits de la sécrétion interne des autres glandes, elle les fixe, les transforme sans doute en des complexes qui, par la voie de la tige pituitaire, fournissent aux centres nerveux un reflet de l'imprégnation endocrine de l'organisme. On peut donc concevoir pour la thyréo-stimuline, un courant à double sens. Un substrat « thyroxinaffine » associé à la thyroxine circulante, déclanche par action sur les centres nerveux la libération au niveau de l'hypophyse d'une certaine quantité de principe thyréotrope libre. Ce dernier agirait certes électivement sur le parenchyme thyroïdien, mais aussi, et dans la mesure où il ne sera pas bloqué par la thyroxine, pourra développer ses propriétés métaboliques propres. Quelle que soit la valeur de ces explications encore hypothétiques, le rôle important du principe thyréotrope conduit à la nécessité de pouvoir déceler et suivre l'élimination de ces corps, dans les syndromes thyroïdiens et hypophysaires.

C'est à Aron que revient le mérite d'avoir montré que l'on pouvait prendre pour base de cette recherche les modifications histologiques de la thyroïde du cobaye impubère. Sa recherche a rendu de grands services, mais se prête mal à une utilisation courante en clinique. A sa suite, et avec des fortunes diverses, d'autres auteurs essayèrent de mettre au point des méthodes efficaces. Parmi eux, les auteurs belges Bastenié et Zylberszac ont pu obtenir des résultats plus sûrs, faisant moins appel aux « appréciations subjectives ». Leur test à l'indice colchicinique présente un réel intérêt mais demande à être manié par une équipe entraînée.

Dans un autre ordre d'idées, Aron avait vu que l'injection d'extrait thyréostimulant détermine chez le jeune cobaye une notable augmentation du poids de la Thyroïde par rapport à celle d'un témoin.

Rowlands et Parkes ont confirmé cette constatation et ont démontré que cette augmentation était suffisamment appréciable, en fonction des doses croissantes d'Hormone Thy-

réotrope injectées, pour qu'on puisse la prendre comme critère de dosage quantitatif de ce corps.

Nous avons mené en parallèle la méthode à l'index colchicinique de Bastenié et une méthode pondérale inspirée des travaux de Rowlands et Parkes. Cette dernière nous a montré, malgré la faible teneur en « Principe Thyréotrope » des échantillons d'urines examinés, que la modification de poids de la thyroïde du cobaye injecté était dans la plupart des cas, décelable à la pesée ; de plus, le taux d'augmentation trouvé présentait des variations dans le même sens et sensiblement proportionnelles à celles que mettait en évidence la méthode de Bastenié et Zylberszac.

Notre travail a tout d'abord porté sur la mise au point des techniques utilisées et la recherche des valeurs de base : dosages chez les sujets normaux, chez des sujets ayant reçus des injections d'hormone thyréotrope ou soumis à l'administration d'anti-thyroïdien de synthèse, chez la femme enceinte. Nous avons pu constater que nos résultats étaient en tous points superposables à ceux de l'équipe belge.

Nous avons également effectué quelques recherches dans des cas cliniquement vérifiés d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie. Les résultats trouvés sont en parfaite concordance avec ceux de Bastenié et Zylberszac et cette confrontation, cet « étalonnage », nous ont permis d'aborder avec plus de confiance, le but essentiel qui nous était fixé : la mise au point d'un test permettant de suivre l'élimination du « Principe Thyréotrope » au cours des grandes affections hypophysaires.

Le nombre des cas que nous publions pourra apparaître quelque peu restreint. C'est que nous n'avons conservé exclusivement que les dosages qui répondaient à une double exigence : d'une part avoir été pratiqués sur des malades dont l'affection avait pu être reconnue cliniquement de façon certaine et, d'autre part, avoir été mené de bout en bout dans les meilleures conditions de technique. Nous avons pu voir combien les cas d'éosinophilie à type d'acromégalie où une forte libération d'hormone thyréotrope a pu être décelée, s'op-

posaient à ceux d'adénomes chromophobes chez lesquels les tests traduisaient une très faible élimination de cette hormone. Les chiffres obtenus dans des cas de basophilie (maladie de Cushing) paraissent discordants et semblent bien refléter la pathogénie polyglandulaire de ce syndrome.

Nous avons accordé une véritable valeur expérimentale à la recherche de ces tests chez des sujets présentant une privation d'hypophyse post-opératoire. Les chiffres trouvés dans ce cas, sont tous remarquablement faibles, pratiquement nuls et nous paraissent réaliser un excellent critère de la valeur de ces méthodes.

Leur recherche chez des sujets porteurs de tumeurs hypophysaires ou de voisinage (crâniopharyngiomes), présente un grand intérêt car elle nous renseigne sur la diminution plus ou moins importante de la valeur fonctionnelle de l'hypophyse.

A notre vif regret, nous ne pouvons faire état des quelques résultats obtenus au cours d'infantilisme, de syndromes adiposo-génitaux et de cachexie mentale. Il y aurait là toute un étude à entreprendre dont on est en droit d'attendre de très bons résultats.

Il est loin de nos intentions de tirer des conclusions définitives de ce travail poursuivi depuis trois ans. Les résultats obtenus nous paraissent toutefois suffisamment encourageants pour mériter que ces dosages soient menés sur une plus grande échelle ; et c'est alors seulement qu'il sera possible de porter un jugement valable sur eux.

A mesure que le système endocrinien dévoile son extraordinaire complexité, on se rend mieux compte que la moindre perturbation en un point de ce système rejaillit sur l'ensemble. L'individualisation de types cliniques correspond, certes, à la prédominance d'un trouble plus marqué au niveau d'une des glandes endocrines, mais il devient souvent difficile d'affirmer que ce trouble endocrinien est le premier en cause et le seul à traiter. On voit, par là, l'intérêt des dosages d'hormones qui permettent dans la mesure où ils se révèlent fidèles et pratiques, de déterminer ce qui,

dans l'affection étudiée, relève de telle ou telle sécrétion interne et tout en précisant le diagnostic de contribuer à éclairer la physio-pathologie, souvent complexe, des syndromes en cause.

Le Président de thèse, RISER

Le Doyen, LEFEBVRE

Vu et permis d'imprimer

Toulouse, le 19 Janvier 1950

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

DOTTIN

Bibliographie

On ne saurait citer tous les travaux et mémoires concernant le principe thyréotrope et les interactions hypophyso-thyroïdiennes. Nous nous bornerons à citer les références les plus caractéristiques.

I. — *Ouvrages spécialement importants pour notre sujet et comportant une bibliographie abondante et récente*

Bastenié. — Détection de l'Hormone Thyréotrope dans les urines, *Archives Internationales Médecine Expérim.*, XIV, 111-112 (1939).

Cameron (A. T.). — Recent Advances in *Endocrinology*. London, Churchill, éd. (1945).

Lamblie. — The thyreotropic hormone and its relation to clinical syndromes, *the medical Journal of Australia*, 819-853, december 1939.

Lederer (J. A.). — L'Hormone Thyréotrope et le Métabolisme de Base dans les Syndromes Hypophysaires, *Revue belge des Sciences Médicales*, 7me année, n° 5, mai 1935.

Mahaux (J.). — *Essai de Physiopathologie Thyro-Hypophysaire* (1947), Paris, Masson éd., 1947 ; Desoer éd. Liège.

Roussy et Mosinger. — Physiologie de la Région Hypothalamo-Hypophysaire in *Traité de Physiologie*, Roger et Binet, Tome IV, Masson, éd., Paris, 1939.

II. — *Bibliographie générale.*

Adler (L.). — *Archiv. für Entwick Chungsmechamik der Organ,* vol. XXXIX (1914), p. 21.

Allen (B. M.). — The resultats of extirpation of the Anterior Lobe of the Hypophysis and of the Thyroïde of Rana Pipiens. Lawoe Science, Vol. XLIV (1916).

Anderson (E. M.). — Physiological Properties of Thyrotropic Hormone, *The Journal of Biological Chemistry,* vol. C (1933).

Anderson and Collip (J. B.). — Thyréotropic Hormone of Anterior Pituitary. *Proceadings of the Society for Experimental Biology and Medecine,* vol. XXX (1933).

Anderson and Collip (J. B.). — Studies on the Physiology of Thyreotropic Hormone of Anterior Pituitary *Journ. of Physiology,* Vol. LXXXII (1934).

— The Production of Serum inhibitory to the Thyrotropic Hormone, *The Lancet,* 1934, Vol. CCXVI, p. 76.

Aron (M.). — Action de la préhypophyse sur la Thyroïde de cobaye, *C. r. Soc. Biol.,* Vol. CII (1929), p. 682.

— Particularités histologiques de la réaction de la Thyroïde aux extraits du Lobe antérieur d'Hypophyse. *C. r. Soc. Biol.,* Vol. CIII (1930), p. 145.

— Indications apportées par la méthode des injections Hypophysaires sur le fonctionnement de la Thyroïde et ses tests morphologiques, *C. r. Soc. Biol.,* Vol. CIII (1930), p. 148.

— Hormone préhypophysaire excito-sécrétrice de la Thyroïde, *Revue franç. d'Endocrinologie,* Vol. VIII (1930), p. 472.

— Méthode Biologique de diagnostic des états d'hyperactivité et d'hypoactivité de la préhypophyse chez l'homme, *C. R. Soc. Biol.,* Vol. CV (1930), p. 585.

Aron (M.). — Sur la spécificité du principe excito-sécrétoire de la Thyroïde renfermé dans les extraits de préhypophyse, *C. R. Soc. Biol.*, Vol. CV (1930), p. 974.

— L'Hormone thyréostimulante de l'Hypophyse est-elle présente dans l'Urine ? *C. R. Soc. Biol.*, Vol. CXVI.

— Evolution de la Thyroïde en fonction de l'âge chez les Mammifères, *C. R. Soc. Biol., Vol.* CV (1930), p. 581.

Aron, van Caulaert, Stahl (J.). — Recherches sur les diagnostics des troubles fonctionnels du Lobe antérieur de l'Hypophyse, *P. M.*, n° 105, décembre 1932.

Bastenié (P.). — Histophysiologie et Histopathologie de l'Hyperthyroïdie, *Le Scalpel*, 88, N° 44, novembre 1935.

— Etudes anatomo-cliniques et expérimentales des inflammations chroniques et des scléroses du corps thyroïde, *Arch. Intern. de Méd. Expér.*, XII, fasc. 1 (1937).

Bastenié (P.) et Zylberszac (S.). — *C. r. Soc. Biol.*, Vol. CXXVI (1937), p. 446. — *Ib.*, Vol. CXXVI (1937) p. 891. — *Ib.*, Vol. CXXVI (1937), p. 1.232. — *Ib.* Vol. CXXVI (1937), p. 1.283. — *Arch. Méd. Expér.*, 13 (1938), 183.

Bimes (C.). — Critères morphologiques de l'activité hypophysaire. - L'examen histologique de l'Hypophyse permet-il d'apprécier sa valeur fonctionnelle ? *Toulouse Méd.*

Castello (del) (E. B.). — Hypophyse et Thyroïde : La Thyroïde des jeunes cobayes comme réactif pour déceler l'action thyréostimulante du sérum. *C. R. Soc. Biol.*, Vol. CXI (1932), p. 461.

Van Caulaert (C.). — Sur la présence de l'hormone préhypophysaire excitosécrétrice de la thyroïde dans le sang et le L. C. R. et sa répartition dans ces milieux et dans l'urine, *C. R. Soc. Biol.*, Vol. CVI (1931).

Collin (R.). — L'Hypophyse, travaux originaux et études, Thomas, éd., Nancy (1937).

— Les Hormones, Albin Michel, éd., Paris 1938.

Collip (J. B.). — Result of Recent Studies on Anterior Pituitary Hormones.

Collip (J. B.) et Anderson. — Production of Serum inhibi-

tory to Tyhreotropic Hormone, *The Lancet*, Vol. 1 (1934).

— Studies on Thyrotropic Hormone of Anterior Pituitary, the *Journal of the American medical association*, Vol. CIV (1935).

Collip (J. B.). — Les Hormones du lobe antérieur de l'Hypophyse. Etat actuel de la question in *Journal Médical Français*, N° 10, oct. 1936.

Cope (C.). — *Quart. J. Méd.* (new series), 7-151 (1938) (Cité par Emerson et Cutting).

Cushing (H. W.). The Pituitary Body and its Disorders (1912)

Dautrebande (L.). — Physiopathologie de la Thyroïde. Masson, éd., Paris, 1931.

Drouet (P. L.). — Rôle de l'Hypophyse dans l'hyperthyroïdie et le Syndrome para-basedowien. *Rev. franç. d'Endocrinol.*, Vol. XII (1934).

Emerson (K.), Cutting (C.). — *Endocrinology*, 23-39 (1938).

Florentin (P.). — La glande Thyroïde des Mammifères, Nancy (1932).

Foster (G. L.) and Smith (P. E.). — Hypophysectomie and Replacement Therapy in Relation to Basal Metabolism and Specific Dynamic Action in the Rat. *The Journal of the Am. Med. Assoc.*, Vol. LXXXVII (1926).

Friedgood (H. B.). — Experimental Exophtalmos and Hyperthyr. in Guinea-Pigs, *Bull. of the John Hopkins Hosp.*, Vol. LIV (1934).

Gayral (L. L.) et Dauty (R.). — L'élimination de la Substance Thyréotrope au cours des grandes carences hypophysaires, *Annales d'Endocrino.*, T. 9, N° 3 (1948).

Gayral (L. L.) et Courty. — La crise aiguë post-opératoire des Hyperthyroïdiens, Traitement préventif, *Toulouse Médical*, juin 1943 ; *Soc. d'Endocrino.*, 23 mars 1944 ; *Ann. d'Endocrino.*, T. 5, N° 2.

Granier, Huguenin et Zagdoun Valentin (Michelle). — Glande Thyroïde in *Traité de Physiologie*, Roger et Binet, T. IV, p. 266-686, Masson, éd., Paris, 1939.

Gennes (de). — Maladies des Glandes Endocrines. Flammarion, éd., Paris, 1949.

Guyenot (E.), Ponse et Dotrens (M.). — *Arch. Anath. Hist. et embryol.*, 20-17 (1935). - Action physiologique et séparation des hormones auxogènes, crinogènes et thyréostimulantes de l'Hypophyse.

Greep (R. O.). — Separation of Thyrotropic from Gronadotropic Subst. of Pituitary. *The Am. Journal of Physiol.* Vol. CX (1935).

Harrison (K. S.). — Clinical application of Thyreotropic Hormone, *The med. Journ. of Australia*, Vol. 1 (1939).

Hertz (S.) et Oastler (E.). — *Endocrinol.*, Vol. XX (1936), p. 520.

Hewig (C.). — *Arch. Path.*, Vol. XV (1933), p. 321.

Hoet. — La maladie de Simmonds et ses rapports avec l'hormone Thyréotrope de l'Hypophyse. *Bull. Ac. Méd. Bel.*, 1933.

Houssay. — Association fonctionnelle entre les Glandes Endocrines, in *Traité de Physiol.*, Roger et Binet, T. IV, p. 15-61, Masson, éd., Paris, 1939.

Houssay, Biasotti et Magdalena (H. et Th.). — Action de l'extrait antéhyp. sur l'histologie de la thyroïde du chien, *C. R. Soc. Biol.*, Vol. CX (1932).

Houssay, Mazzocco et Biasotti (H. et Th.). — Action de l'extrait antéhyp. sur l'iodémie, *Id.*, Vol. CXI (1932).

Houssay, Mazzocco et Biasotti (H. et Th.). — Action de l'extrait antéhyp. sur l'iodémie des chiens thyréoprives ou hypophysoprives, *Id.* Vol. CXIII (1933).

Junkmann et Schoeller. — Uber des thyréotrope Hormone des Hypophysenvorderlappens (*Klin. Woch.*, T. XI, 1932).

Labbé. — Diagnostic des Syndromes Thyroïdiens, *P. M.*, août 1926, N° 65, p. 1.025.

Lederer (J.). — Relations hypophyso-thyroïdiennes, in *Relations Thyro-Ovariennes*, Masson, éd., Paris.

Loeb (Léo). - 1° Studies compensatory hypertrophy on the Thyroïd Gland, *American Journal of Path.*, 1926, 2, 19, 2.

2° Observation on autotransplantation and homoiotransplantat. of *Th. gl. in guinea-pigs*.
Observations, *id*...., in the rat.
Ibidem, 1926, 2, 99, 3 et 2, 301, 4.

Loeb et Basset. — Effect of hormones of anterior pituitary body on Thyr. Gl. by the guinea-pig, *Proc. Exp. Biol. and med.*, T. XXVI (1923).

Loeser (A.). — Hyperthyroïdism and Thyreotropic hormone of Hypophysis, *Proc. Royal Soc. of Medecine*, T. XXX (1937), p. 1,445.

Mahaux (J.). — Les Crises aiguës des Hyperthyroïdiens. Etude physiol. Path., *Revue Belge des Sciences Méd.*, T. XVI, N° 1, janv. 1945.

— Les crises hypothyroxinémiques aiguës provoquées par le Thiouracil, *Acta Cl. Bel.*, T. I, fasc. III (1946).

— La Thérapeutique des hyperthyroïdies par le Méthyl Thiouracil et par l'Aminothiazol, *A. Cl. Bel.*, T. I, fasc. IV (1946).

— Les interactions Thyro-Hypophysaires en Path. Expér. et en Clinique, *Acta Brev. Neerland*, Vol. XVI N°s 5-8 (1948).

— Le rôle du principe Hypophysaire (thyréostimulant) dans le syndrome d'infiltration aqueuse palpébrale et tissulaire. Hypercholestérinimie des Hyperthyroïdies réduites par le Thiouracil, *Acta Méd. Belg.*, T. IV, fasc. II (1949).

Maxwell (J.). — *Endocrinology*, T. 24 (1939), p. 665.

Noel (R.) et Tuchmann Duplessis (H.). — Quelques notions nouvelles sur les cellules glandulaires de l'Hypoph. antérieure, in *Journal de Méd. de Lyon*, 20 juin 1947.

Riser (M.) et Gayral (L. L.). — La forme myxœdémateuse des Crâniopharyngiomes, *Soc. d'Endocr. de Paris*, 23 mars 1946, in *Ann. d'Endocrin.*, T. 7, N° 2, *Thèse Berenbaum*; Toulouse 1947.

Roussy et Mosinger. — *Traité de Neuro-Endocrin.*, Masson, éd., Paris 1946.

Rowlands (I. W.) and Parkes (A. S.). — Quantitative study

of the thyréotropic activity of anterior pituitary extracts. — *The Biochim. Journ.*, Vol. XXVIII (1934), part. II ; and PARKES (A. S.). — A study of Anthyrotropic Activity, *Proc. of the Royal Soc. of Lond.*, Série B, Vol. CXX (1936).

ROWLANDS and PARKES. — Inhibition of ovulation in rabbit by antigonadotropic, *J. Phys.*, 88, 305-311, déc. 1936. — Species variation in thyreotropic activity of pituitary gland, *id.*, 298-304, déc. 1936.

SCHOCKAERT. — A propos de l'action stimulante des extraits préhypophys. sur la Thyroïde. *C. R. Soc. Biol.*, T. CV (1930).

SENDRAIL (M.) et TAMALET (L. J.). — Le Test hypophysaire d'Aron en clinique, *Toulouse Méd.*, N° 1, 1er janvier 1939.

SMITH (M.) et MOORE (E.). — *Proced. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 30-735 (1933).

STARR (P.), RAWSON (R. W.), SMALLEY (R. E.), DOTTY (T.) et PATTON (H.). — Transaction Third Intern. Goiter confer., *Amer. Assoc. Studey of Goiter* (1938).

THIÉBAUT. — Hormones Hypophysaires, in *Deficiences vitaminiques et hormonales*, Masson, éd., Paris, 1942.

THOMPSON (K.). — *Proc. Soc. exper. biol. and Med.*, 35-637 (1937).

ZONDECK (H.). — Affections des glandes Endocrines et leur traitement, Maloine, éd., Paris, 1938.

Table des Matières

Contribution à l'Étude du Principe Thyréotrope Hypophysaire

PAGES

INTRODUCTION 15

Première partie : Généralités sur le principe Thyréotrope et Méthodes de recherches dans l'organisme.

Historique 17
Origines 19
Propriétés Chimiques 20
Etalonnage 20
Propriétés Physiologiques 21
Pharmacodynamie 24
Mécanisme d'action dans l'organisme 26
Diverses Techniques de dosage et critique 28
Technique personnelle 36

Deuxième partie : RECHERCHES PERSONNELLES 40
Recherches chez le sujet normal 40
Recherches chez la femme enceinte 41
Recherches expérimentales :
après administration à l'homme d'hormone thyréotrope 42
après administration à l'homme d'amino-thiazol 42

LA RECHERCHE DU PRINCIPE THYROIDIEN APPLIQUÉE AUX MALADIES THYROIDIENNES :
m. de Basedow et Myxœdème 45

LA RECHERCHE DU PRINCIPE THYRÉOTROPE APPLIQUÉ AUX MALADIES HYPOPHYSAIRES :
Eosinophilie ; acromégalie 50
Basophilie : Syndrome de Cushing 52
Adénomes chromophobes 54
Cranio-pharyngiomes 57
Insuffisance Hypophysaires primitives 58
Conclusions concernant les maladies Hypophysaires 61

CONCLUSIONS GÉNÉRALES 62
Bibliographie 67

Impr. P. Julia, 2, rue Temponières — Toulouse